

**JULIANNA MOURA CASTRO DA SILVEIRA**

**ESTUDO CLÍNICO E TRATAMENTO CIRÚRGICO DE  
PACIENTES COM FENDAS ORAIS EM FLORIANÓPOLIS NO  
PERÍODO DE 2000 A 2004.**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

**JULIANNA MOURA CASTRO DA SILVEIRA**

**ESTUDO CLÍNICO E TRATAMENTO CIRÚRGICO DE  
PACIENTES COM FENDAS ORAIS EM FLORIANÓPOLIS NO  
PERÍODO DE 2000 A 2004.**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima  
Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Eliana Ternes Pereira  
Co-Orientador: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

## DEDICATÓRIA

*Aos meus pais.  
Sempre incentivando, sempre ajudando com  
carinho e dedicação. Sem o apoio de vocês,  
a caminhada seria mais árdua.*

## AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, Vianeck Silveira Castro, pelo seu respeito, apoio e confiança incondicionais.

À minha mãe, Anna Angélica de Moura Castro, exemplo de força e determinação, pelo amor, carinho e ensinamentos que levarei comigo por toda a vida.

Aos meus irmãos, Breno Moura Castro, Ricardo José Silveira e Galeno Silveira Castro, por simplesmente existirem e tornarem nossa família mais bonita.

À Dra. Eliana Ternes Pereira, minha orientadora, pela confiança depositada em mim e pela generosidade em compartilhar seus conhecimentos.

Ao Dr. Maurício José Lopes Pereima, meu co-orientador, pela colaboração para que este trabalho pudesse ser realizado.

À Dra. Aurea Gomes Nogueira e à Dra. Clarisse Salete Fontana, cuja ajuda foi imprescindível para a realização deste trabalho; pelos elogios e compreensão dispensados a mim durante o período em que trabalhamos juntas no ECLAMC.

À Jacqueline Consuelo da Silva, pelo privilégio de sua amizade. Por sua presença em momentos alegres e em momentos tristes. Obrigada pelo respeito, paciência e incentivos constantes, sempre fundamentais...

À minha amiga, Luana Graziela Batista, pela amizade, companheirismo e apoio divididos nesta jornada em comum.

À Ludmila Barbosa de Souza, que em momentos de necessidade, dispensou a mim cuidados de irmã...todo agradecimento será insuficiente.

Aos meus queridos André Basgal e Elisa Julieta Dias, por serem os responsáveis por grande parte das melhores lembranças que levarei comigo.

À Ana Beatriz Cechinel Souza, colega sempre atenciosa; obrigada pelo auxílio, importante na realização deste trabalho.

Aos profissionais do Laboratório de Citogenética, José Luís de Almeida e Márcio Bello Cordeiro, pelo respeito e cordialidade.

Aos funcionários do SAME do Hospital Infantil Joana de Gusmão, sempre interessados em colaborar com a pesquisa.

Aos pacientes e às suas famílias, que tão generosamente concordaram em participar deste trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** A fenda labial com ou sem fenda palatina é uma malformação caracterizada por uma fissura parcial ou completa do lábio superior, com ou sem fissura palatina. A fenda palatina isolada e a fenda labial mediana são condições nosológicas distintas.

**Objetivos:** Avaliação semiológica, diagnóstica, evolutiva e de tratamento dos recém-nascidos portadores de fendas orais na Maternidade Carmela Dutra, Hospital Universitário da UFSC e Hospital Infantil Joana de Gusmão, no período de 01/01/00 a 31/12/04. Avaliação da frequência global e dos diferentes tipos de fendas orais ocorridos no período.

**Métodos:** Este é um estudo retrospectivo, observacional descritivo e transversal a partir de dados coletados para o ECLAMC. A evolução dos pacientes foi constatada pelos dados de exame clínico e procedimentos, resgatados pela revisão de prontuários do HU e HIJG.

**Resultados:** Foram avaliados 29.310 recém-nascidos. Destes, 51 apresentaram fendas orais. A fenda labial com ou sem fenda palatina foi encontrada em uma frequência de 12,62/10.000 e a fenda palatina em 4,78/10.000 nascimentos. Foram verificados o nascimento de 03 natimortos e 11 óbitos durante o período neonatal. Dos 51 recém-nascidos, 02 apresentaram RDNPM. Os diagnósticos sindrômicos foram: Síndromes de Larsen, Meckel-Gruber e Van der Woude, Holoprosencefalia, Seqüência de Pierre-Robin, Trissomias do 13 e 18, Síndrome del(15q-) e o caso de cariótipo 47XY,+ mar. O tratamento cirúrgico foi realizado em 27 pacientes, dos quais 12 ainda farão cirurgias complementares.

**Conclusões:** Do total de 51 pacientes com fendas orais, 27 com fendas labiopalatinas tiveram atendimento clínico indicado e a idade da primeira cirurgia variou de 01 mês a 02 anos e 09 meses. Cinco pacientes com fenda palatina isolada aguardam a correção cirúrgica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cleft lip with or without cleft palate is a congenital malformation characterized by partial or complete clefting of the upper lip, with or without clefting of the palate. Cleft palate and medial cleft lip are distinct nosologic conditions.

**Objectives:** Clinical evaluation, diagnosis, evolution and treatment of newborns with orofacial clefts, carried out in the city of Florianópolis, at Carmela Dutra Maternity Hospital (MCD), at Federal University of Santa Catarina Hospital (HU-UFSC) and at Infantil Joana de Gusmão Hospital (HIJG), from January, 01, 2000 to December, 31, 2004. Evaluation of global frequencies of different types of orofacial clefts in these institutions.

**Method:** This is a retrospective, descriptive and transversal study from collected data of the ECLAMC registries. The evolution of the patients was evidenced by clinical examination and procedures rescued from the medical records of HU-UFSC e HIJG.

**Results:** From the 29.310 newborns that had been evaluated, 51 presented orofacial clefts. Cleft lip with or without cleft palate was found in 12,62/10.000 and cleft palate in 4,78/10.000 births. The sample registered 03 stillborn and 11 deaths during the neonatal period. Of the 51 newborns, 02 presented developmental retardation. The syndromic cases present: The Syndromes of Larsen, Meckel-Gruber and Van der Woude; Pierre-Robin sequence; Holoprosencephaly; Trisomy 13 and 18; del(15q-) and one case with 47 XY, +mar karyotype. The surgical treatment was carried out in 27 patients. Twelve still will have complementary surgeries.

**Conclusions:** Of the total of 51 patients with orofacial clefts, 27 with cleft lip with or without cleft palate had clinical attendance and the age of the first surgery varied from 01 month to 02 years and 09 months. Five patients with isolated cleft palate still wait the surgical correction.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio esquerdo
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CEPSH	Comitê de Ética Para Pesquisa Com Seres Humanos
CIA	Comunicação Interatrial
CIV	Comunicação Interventricular
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CSP	Cavum do septo pelúcito
DNPM	Desenvolvimento Neuropsicomotor
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latinoamericano de Malformações Congênicas
EUROCAT	<i>European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins</i>
FL	Fenda labial isolada
FLM	Fenda labial mediana
FL/P	Fenda labial com ou sem fenda palatina
FLP	Fenda labiopalatina
FP	Fenda palatina isolada
HIJG	Hospital Infantil Joana de Gusmão
	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de
HRCA-USP	São Paulo
	Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da
HU-UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
MCD	Maternidade Carmela Dutra
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCA	Persistência do canal arterial
RCIU	Restrição do Crescimento Intra-uterino
RDNPM	Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor
RN	Recém-nascido
SAME	Serviço de Arquivos Médicos e Estatísticos
USG	Ultra-sonografia
VE	Ventrículo esquerdo

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> - Embriologia da face. Vista ventral da 5ª à 6ª semana.....	2
<b>FIGURA 2</b> - Embriologia da face. Vista ventral da 7ª à 8ª semana.....	3
<b>FIGURA 3</b> - Formação do palato. Vista inferior; da 6ª à 7ª semana.....	4
<b>FIGURA 4</b> - Formação do palato. Vista inferior; da 7ª à 8ª semana.....	5
<b>FIGURA 5</b> - Teto da cavidade oral. Vista inferior; da 8ª à 10ª semana.....	5
<b>FIGURA 6</b> - Fenda unilateral do palato primário – completa, envolvendo lábio e crista alveolar.....	7
<b>FIGURA 7</b> - Fenda unilateral labial – parcial.....	8
<b>FIGURA 8</b> - Fenda labial bilateral.....	8
<b>FIGURA 9</b> - Fenda parcial do palato.....	9
<b>FIGURA 10</b> - Fenda completa do palato secundário e fenda unilateral do palato primário.....	9
<b>FIGURA 11</b> - Distribuição das crianças afetadas nascidas na MCD e HU-UFSC segundo idade materna, história familiar de fendas orais e consangüinidade, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 .....	24
<b>FIGURA 12</b> - Relações de parentesco, em relação ao probando, naquelas famílias cuja história é positiva para fendas orais entre os pacientes nascidos na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 .....	25
<b>FIGURA 13</b> - Distribuição dos casos de fendas orais isoladas, associadas a outros defeitos e síndrômicas nascidos na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 .....	28
<b>FIGURA 14</b> - Distribuição dos casos de fendas orais isoladas, associadas a outros defeitos e síndrômicas nos casos com história familiar positiva entre os pacientes nascidos na MCD e HU-UFSC de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 .....	29



## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b> - Total de nascimentos e total de pacientes com fendas orais na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 .....	23
<b>TABELA 2</b> - Distribuição das crianças afetadas nascidas na MCD e HU-UFSC segundo idade materna, história familiar de fendas orais e consangüinidade, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 .....	24
<b>TABELA 3</b> - Frequência dos casos de fenda labial com ou sem fenda palatina e fenda palatina na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004. Análise estatística segundo a Distribuição de Poisson .....	25
<b>TABELA 4</b> - Vitalidade ao nascimento segundo tipo de fenda oral entre os nascidos na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 .....	26
<b>TABELA 5</b> - Distribuição dos casos de fendas orais nascidos na MCD e HU-UFSC conforme idade gestacional e malformações associadas de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 .....	26
<b>TABELA 6</b> - Distribuição dos casos de fendas orais nascidos na MCD e HU-UFSC conforme peso ao nascimento e malformações associadas de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 .....	26
<b>TABELA 7</b> - Classificação das fendas orais e associação com outras malformações nos casos afetados nascidos na MCD e HU-UFSC no período de janeiro/2000 a dezembro/2004 .....	27
<b>TABELA 8</b> - Distribuição dos casos de fendas orais nascidos na MCD e HU-UFSC como parte de um quadro sindrômico no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 .....	29
<b>TABELA 9</b> - Distribuição dos casos de fendas orais nascidos na MCD e HU-UFSC segundo tipo de cardiopatia congênita associada, de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 .....	30
<b>TABELA 10</b> - Mortalidade pós-natal dos casos afetados nascidos na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 .....	31
<b>TABELA 11</b> - Autópsias realizadas nos portadores de fendas orais na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 .....	31
<b>TABELA 12</b> - Tratamento cirúrgico nos portadores de fendas orais nascidos na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 .....	32
<b>TABELA 13</b> - Idade do tratamento cirúrgico entre portadores de fendas orais nascidos na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 .....	32
<b>TABELA 14</b> - Riscos empíricos de recorrência para FL/P e para FP .....	34
<b>TABELA 15</b> - Risco de recorrência para FL/P na irmandade do probando .....	35

## LISTA DE ANEXOS

<b>ANEXO 1 - PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO DO ECLAMC .....</b>	<b>58</b>
<b>ANEXO 2 – CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PROJETO .....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXO 3 - PARECER DO CONEP E CEPESH .....</b>	<b>61</b>
<b>ANEXO 4 - MODELO DE DESCRIÇÃO DAS FENDAS ORAIS CONFORME O MANUAL OPERACIONAL DO ECLAMC .....</b>	<b>66</b>
<b>ANEXO 5 - INFORME MENSAL DE NASCIMENTOS DO ECLAMC .....</b>	<b>67</b>
<b>ANEXO 6 – CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO SUBPROJETO .....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO 7 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HIJG .....</b>	<b>69</b>
<b>ANEXO 8 - DISTRIBUIÇÃO DE POISSON .....</b>	<b>72</b>

## LISTA DE APÊNDICES

<b>APÊNDICE 1 - QUESTIONÁRIO DE PESQUISA .....</b>	<b>74</b>
<b>APÊNDICE 2 - DADOS GERAIS DE NASCIMENTO E HISTÓRIA FAMILIAR .....</b>	<b>75</b>
<b>APÊNDICE 3 - DESCRIÇÃO DAS FENDAS ENCONTRADAS NA CASUÍSTICA CONFORME O MANUAL OPERACIONAL DO ECLAMC .....</b>	<b>77</b>
<b>APÊNDICE 4 - EVOLUÇÃO DOS PACIENTES COM FENDAS ORAIS .....</b>	<b>79</b>
<b>APÊNDICE 5 - CASUÍSTICA .....</b>	<b>82</b>
<b>APÊNDICE 6 - LOCAL DE TRATAMENTO .....</b>	<b>92</b>

## SUMÁRIO

<b>DEDICATÓRIA .....</b>	<b>iii</b>
<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>iv</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>vi</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....</b>	<b>vii</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>viii</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>ix</b>
<b>LISTA DE ANEXOS .....</b>	<b>x</b>
<b>LISTA DE APÊNDICES .....</b>	<b>xi</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Definição .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Embriologia .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Classificação .....</b>	<b>6</b>
<b>1.4 Etiologia .....</b>	<b>10</b>
<b>1.5 Epidemiologia .....</b>	<b>14</b>
<b>1.6 Malformações e síndromes relacionadas .....</b>	<b>15</b>
<b>1.7 Evolução e complicações relacionadas .....</b>	<b>15</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>18</b>
<b>3 MÉTODOS .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1 Delineamento do estudo .....</b>	<b>19</b>
<b>3.2 Local .....</b>	<b>19</b>
<b>3.3 Casuística .....</b>	<b>19</b>
<b>3.4 Procedimentos .....</b>	<b>20</b>
<b>3.5 Método estatístico .....</b>	<b>22</b>
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>23</b>
<b>4.1 História familiar .....</b>	<b>23</b>
<b>4.2 Dados de nascimento e do recém-nascido .....</b>	<b>25</b>
<b>4.3 Época do diagnóstico .....</b>	<b>27</b>
<b>4.4 Classificação das fendas orais, malformações associadas e diagnósticos</b>	

<b>sindrômicos .....</b>	<b>27</b>
<b>4.5 Mortalidade .....</b>	<b>30</b>
<b>4.6 Desenvolvimento neuropsicomotor .....</b>	<b>31</b>
<b>4.7 Tratamento .....</b>	<b>32</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>5.1 História familiar .....</b>	<b>33</b>
<b>5.2 Dados de nascimento e do recém-nascido .....</b>	<b>36</b>
<b>5.3 Época do diagnóstico .....</b>	<b>37</b>
<b>5.4 Classificação das fendas orais, malformações associadas e diagnósticos</b>	
<b>sindrômicos .....</b>	<b>38</b>
<b>5.5 Mortalidade .....</b>	<b>44</b>
<b>5.6 Desenvolvimento neuropsicomotor .....</b>	<b>46</b>
<b>5.7 Tratamento .....</b>	<b>47</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>51</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>52</b>
<b>NORMAS ADOTADAS .....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>57</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>73</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Definição

Fenda labial com ou sem fenda palatina (FL/P) é uma malformação congênita caracterizada por uma fissura parcial ou completa do lábio superior, com ou sem fissura na borda alveolar da maxila ou no palato duro. Fenda palatina (FP) é uma malformação congênita caracterizada por um defeito de fechamento do palato duro e/ou mole atrás do forame dos incisivos, sem fenda labial.<sup>1</sup>

## 1.2 Embriologia

Para uma melhor compreensão da patogênese das fendas orais faz-se necessária uma revisão da embriologia da face, com ênfase nas cavidades nasais e oral, cuja descrição será baseada nos trabalhos de Gorlin *et al.* (1990),<sup>2</sup> Stevenson *et al.* (1993),<sup>3</sup> e Moore *et al.* (2004).<sup>4</sup>

O desenvolvimento facial ocorre principalmente entre a quarta e a oitava semana pós-concepção, sendo que, ao final do período embrionário a face possui um aspecto inegavelmente humano, cujas proporções se desenvolverão mais tarde durante o período fetal.

No início da quarta semana de vida embrionária, a face começa a desenvolver-se a partir de cinco proeminências, ou processos, denominadas primórdios faciais e localizadas em torno do estomodeu (a boca primitiva). São elas: (1) uma proeminência frontonasal; (2) um par de proeminências maxilares; e (3) um par de proeminências mandibulares.

Estas proeminências são formadas principalmente pela proliferação das células da crista neural que desempenham um papel fundamental na morfogênese facial. Durante a quarta semana, quando as pregas neurais fundem-se para formar o tubo neural, células neuroectodérmicas, localizadas ao longo da crista de cada prega neural, proliferam-se e migram em direção a regiões onde elas atuarão como mesênquima (neuromesênquima). Células da crista neural nas regiões facial e oral são a principal fonte para a formação de todo o esqueleto, cartilagem e ligamentos.

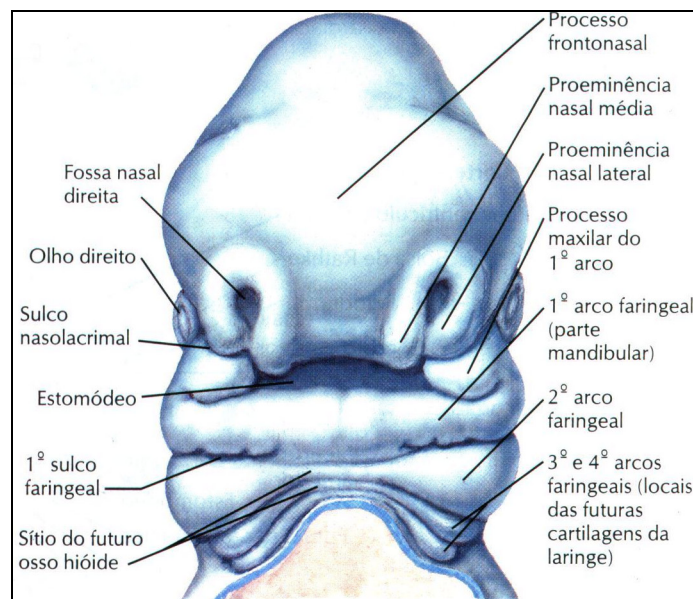
Ao final da quarta semana, o poro neural anterior está fechado e a face consiste em uma grande proeminência frontal, a proeminência frontonasal, resultante de uma proliferação ventral ao cérebro em desenvolvimento e cuja parte nasal constitui o limite superior do

estomodeu e do nariz. Os limites laterais da boca primitiva são formados pelas proeminências maxilares e seu limite inferior é formado pelo par de proeminências mandibulares fundidas.

As primeiras regiões da face a se formarem são a mandíbula e o lábio inferior que resultam da fusão, no plano mediano, das extremidades mediais dos processos mandibulares.

Ao final da quarta semana, desenvolvem-se nas regiões ínfero-laterais da proeminência frontonasal, estruturas ovais bilaterais – os placóides nasais – primórdios do nariz e das cavidades nasais. Eles estão localizados exatamente acima da boca primitiva e são espessamentos locais do ectoderma superficial. O ectomesênquima localizado nas margens dos placóides nasais prolifera-se rapidamente formando estruturas elevadas em forma de ferradura – as saliências nasais mediais e laterais.

Como resultado de um equilíbrio entre morte celular programada e proliferação celular, os placóides nasais, antes convexos e agora estirados, ficam situados no fundo de depressões – as fossetas nasais – que se estendem até a boca primitiva. Estas fossetas são os primórdios das cavidades nasais e das narinas (**Figura 1**).<sup>5</sup>

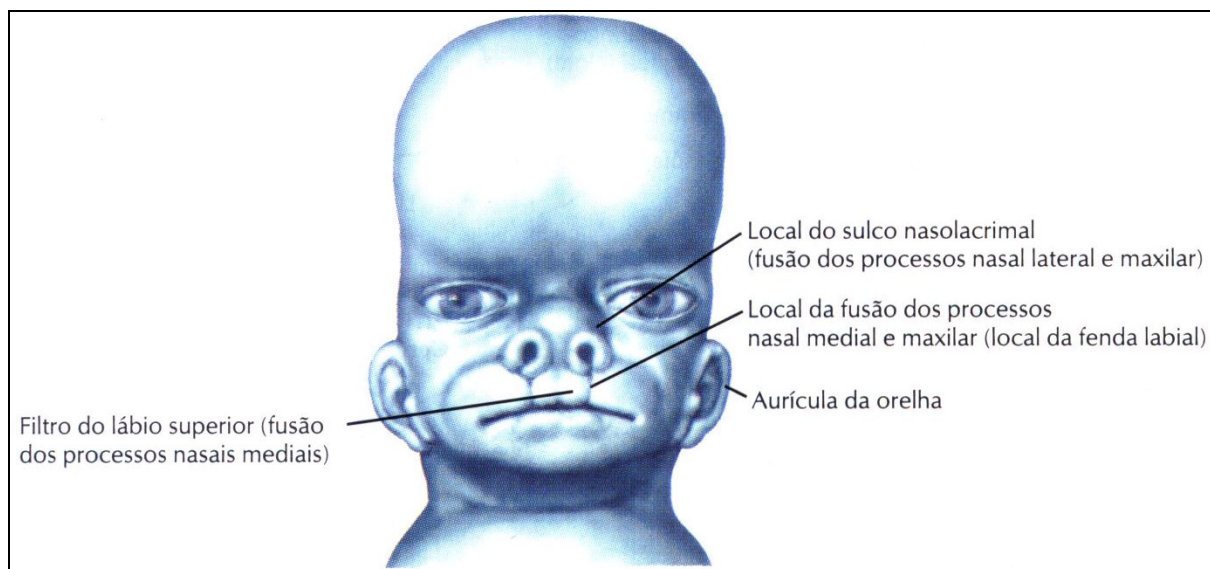


Fonte: Atlas de Embriologia Humana de Netter.

**Figura 1.** Embriologia da face. Vista ventral da 5ª a 6ª semana.

Um crescimento extremamente ativo do ectomesênquima nas proeminências maxilares ocorre durante a quinta e sexta semanas. Deste modo as proeminências maxilares aumentam de tamanho e crescem medialmente em direção uma à outra e às saliências nasais. Esta

migração medial das proeminências maxilares desloca as saliências nasais mediais uma em direção à outra e ao plano mediano (**Figura 2**).<sup>5</sup> Entre a sétima e a décima semanas, há a fusão das saliências nasais mediais entre si e com os processos maxilares bilaterais.



Fonte: Atlas de Embriologia Humana de Netter.

**Figura 2.** Embriologia da face. Vista ventral da 7ª à 8ª semana.

A fusão destas saliências necessita da desintegração dos epitélios superficiais que as revestem e que estavam em contato. Conseqüentemente, há uma mistura das células mesenquimais subjacentes. Esta fusão das saliências nasais mediais e dos processos maxilares resulta na continuidade da maxila e do lábio superior e na separação das fossetas nasais do estomodeu.

As saliências nasais mediais fundidas formam um segmento intermaxilar e este, por sua vez, consiste em duas partes: (1) um componente labial que forma o filtro do lábio superior, que é a área flanqueada pelas estrias, aproximadamente paralelas, que correm da columela do nariz até o meio do lábio superior; e (2) um componente ósseo palatino de forma triangular que incluem os quatro dentes incisivos.

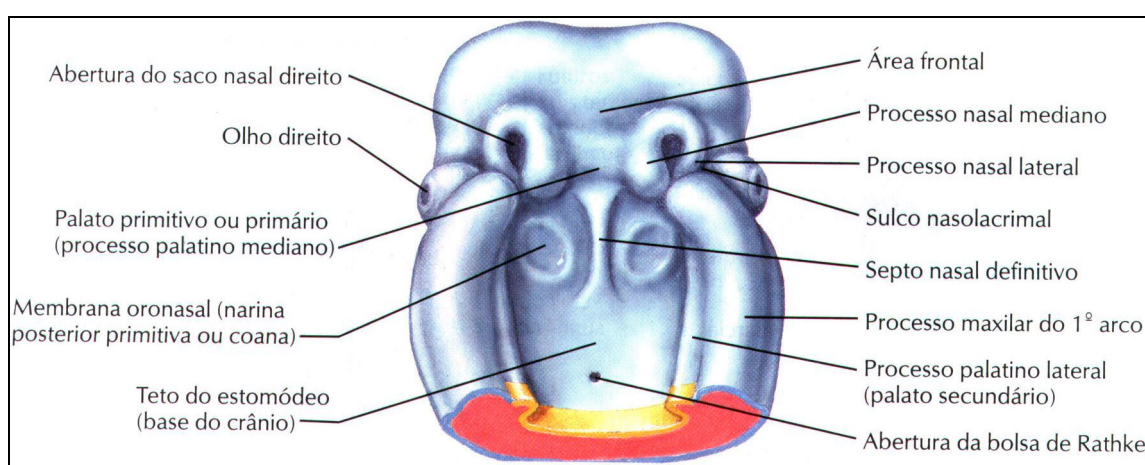
Assim, o lábio superior é formado pelas proeminências maxilares, lateralmente, e pelas saliências nasais mediais fundidas, medialmente. É importante registrar que as saliências nasais laterais não participam da formação do lábio superior, porém formam as asas do nariz.

A palatogênese inicia-se no final da quinta semana a partir de dois primórdios: (1) o palato primário e (2) o palato secundário; porém o seu desenvolvimento não se completa antes



da décima segunda semana. O período crítico de formação do palato estende-se desde o final da sexta semana até o início da nona semana.

O palato primário – ou processo palatino mediano – inicia o seu desenvolvimento no começo da sexta semana (**Figura 3**).<sup>5</sup> Ele origina-se da fusão das duas saliências nasais mediais que formam o segmento intermaxilar da maxila. O palato primário forma a parte pré-maxilar da maxila estendendo-se posteriormente até o forame dos incisivos (ou clinicamente, papila dos incisivos). Ele compõe, no adulto, apenas uma pequena parte do palato duro.

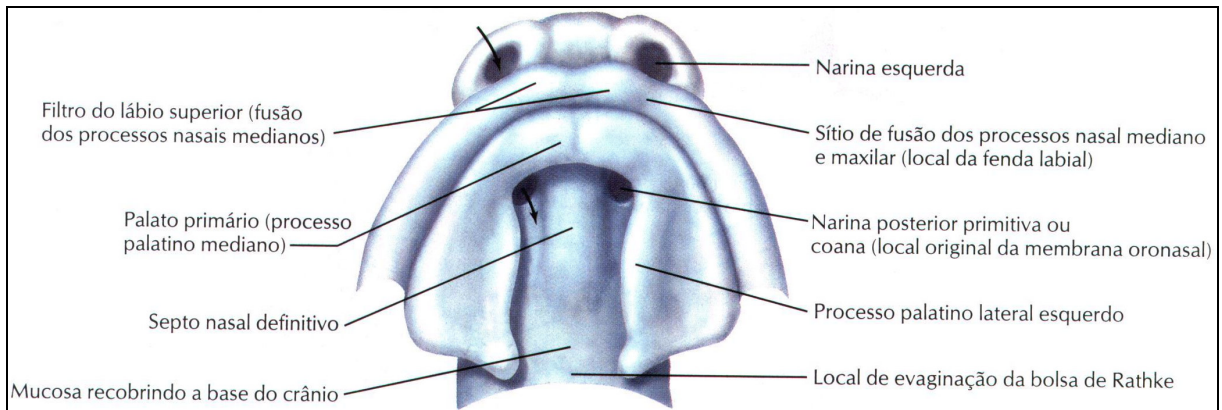


Fonte: Atlas de Embriologia Humana de Netter.

**Figura 3.** Formação do palato. Vista inferior; da 6ª à 7ª semana.

O chamado palato secundário é o primórdio e compreende, no mínimo, 90% das partes dura e mole do palato. Sua evolução é um tanto complexa e começa no início da sexta semana a partir de duas projeções mesenquimais bilaterais que se estendem da superfície medial das proeminências maxilares.

Inicialmente, estas estruturas denominadas processos palatinos laterais – ou prateleiras palatinas – crescem inferomedialmente de cada lado da língua. Durante a sétima e a oitava semanas (**Figura 4**)<sup>5</sup> ocorre o alongamento e a elevação dos processos palatinos laterais à um plano horizontal superior à língua. Este evento é mais vigoroso anteriormente, próximo ao palato primário. Gradativamente os processos aproximam-se um do outro, fundindo-se no plano mediano e também com o septo nasal e a margem posterior do palato primário.

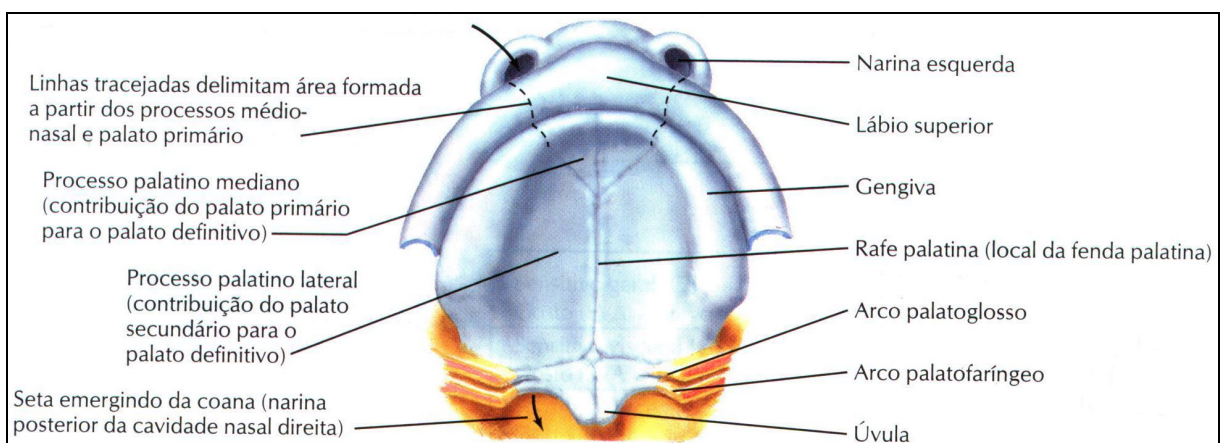


Fonte: Atlas de Embriologia Humana de Netter.

**Figura 4.** Formação do palato. Vista inferior; da 7ª à 8ª semana.

Até o momento, a explicação para a elevação dos processos palatinos, ou prateleiras, a uma posição horizontal recai sobre a chamada *força intrínseca elevadora das prateleiras*. Esta força possui uma base bioquímica e fisicoquímica complexa gerada pela hidratação do ácido hialurônico secretado pelas células mesenquimais dentro dos processos palatinos.

Uma vez que os processos palatinos estão elevados a um plano horizontal, em sua borda medial ocorre morte celular programada. No momento em que os processos aproximam-se para se tocar, o epitélio de revestimento rareou e sofreu avançados estágios de degeneração permitindo que o mesênquima de cada processo participe da fusão na linha média. A fusão completa é efetuada na décima semana e a rafe palatina mediana indica onde ela ocorreu (**Figura 5**).<sup>5</sup>



Fonte: Atlas de Embriologia Humana de Netter.

**Figura 5.** Teto da cavidade oral. Vista inferior; da 8ª à 10ª semana.

Gradativamente, osso desenvolve-se no palato primário formando a parte pré-maxilar da maxila – onde se alojam os dentes incisivos. Simultaneamente, a formação óssea avança a partir da maxila e do palato para os processos palatinos laterais para constituir o palato duro. As partes posteriores destes processos não são ossificadas. Elas estendem-se posteriormente, para além do septo nasal, a partir de centros de crescimento secundário, fundindo-se para formar o palato mole e sua projeção cônica – a úvula.

### **1.3 Classificação**

As classificações das fendas labiopalatinas mais comumente encontradas estão descritas, de acordo com a literatura,<sup>2,4,6,7</sup> conforme o sumário abaixo.

#### **1.3.1 De acordo com critérios do desenvolvimento**

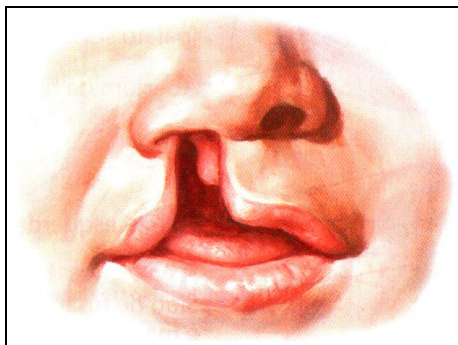
Elas são divididas em três grupos principais:

1. Fendas que envolvem o lábio superior e a porção anterior da maxila, com ou sem envolvimento das partes remanescentes das regiões do palato duro e mole.
2. Fendas que envolvem as regiões dura e mole do palato.
3. Fenda labial mediana.

A genética e a embriologia sugerem que a fenda labial com ou sem fenda palatina é uma entidade embriologicamente distinta da fenda palatina isolada, com etiologias e processos de desenvolvimento diferentes que ocorrem em momentos diversos.

#### **1.3.2 Fendas anteriores e fendas posteriores**

As fendas anteriores incluem as fendas labiais com (**Figura 6**)<sup>5</sup> ou sem fendas na porção alveolar da maxila. Uma fenda anterior completa estende-se através do lábio e da porção alveolar da maxila até o forame dos incisivos, separando as partes anterior e posterior do palato. As fendas anteriores resultam de uma deficiência do mesênquima da(s) proeminência(s) maxilar(es) e do segmento intermaxilar.



Fonte: Atlas de Embriologia Humana de Netter.

**Figura 6.** Fenda unilateral do palato primário – completa, envolvendo lábio e crista alveolar.

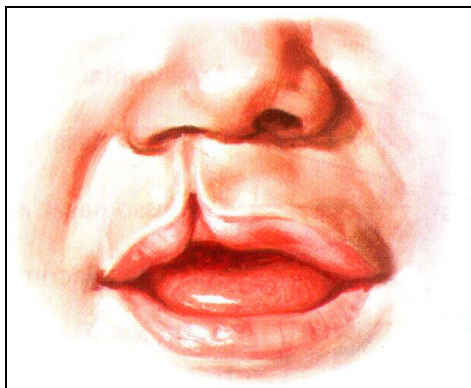
As fendas posteriores incluem as fendas do palato secundário que se estendem através das regiões moles e duras do palato até a fossa incisiva, separando as partes anterior e posterior do palato. As fendas posteriores são causadas pelo desenvolvimento defeituoso do palato secundário e resultam de distorções do crescimento dos processos palatinos laterais, que impedem sua migração medial e sua fusão.

O marco de referência para a distinção entre as anomalias de fendas anteriores e posteriores é o forame dos incisivos.

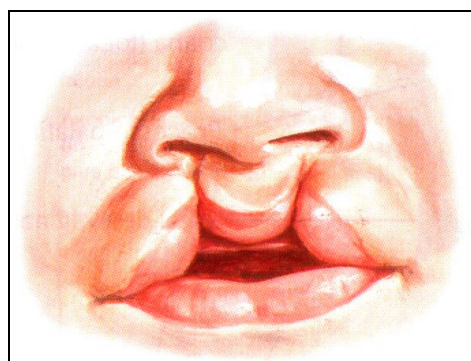
### 1.3.3 Fendas labiais e fendas palatinas

As fendas labiais unilaterais e bilaterais resultam de uma falha na união das saliências nasais mediais fundidas com a proeminência maxilar do lado afetado ou de ambos os lados, respectivamente. Isto resulta da não-fusão das massas mesenquimais e da não-proliferação do mesênquima para preencher e tornar o epitélio de revestimento com superfície mais regular. O epitélio nos sulcos é esticado e se rompe.

Clinicamente, as fendas labiais, sejam elas unilaterais (**Figura 7**)<sup>5</sup> ou bilaterais (**Figura 8**)<sup>5</sup>, podem apresentar grande variabilidade no grau de formação. Um envolvimento mínimo inclui desde pequenos cortes na borda vermelha do lábio ou uma fenda congênita cicatrizada até a outros defeitos maiores como a fenda bilateral completa do lábio e da porção alveolar da maxila onde o segmento intermaxilar fica suspenso, projetando-se anteriormente.



Fonte: Atlas de Embriologia Humana de Netter.  
**Figura 7.** Fenda unilateral labial – parcial.

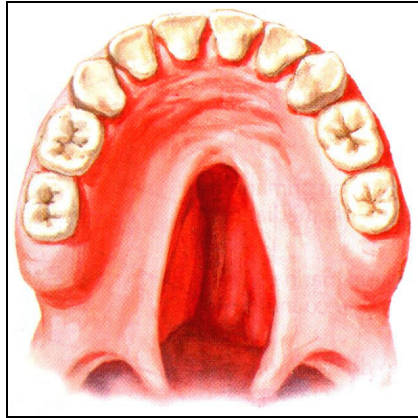


Fonte: Atlas de Embriologia Humana de Netter.  
**Figura 8.** Fenda labial bilateral.

A fenda mediana do lábio superior é um defeito raro resultante de uma deficiência mesenquimal que causa a falha de fusão parcial ou completa das saliências nasais mediais impedindo a formação do segmento intermaxilar. A síndrome de Mohr possui como aspecto característico uma fenda mediana do lábio.<sup>8</sup>

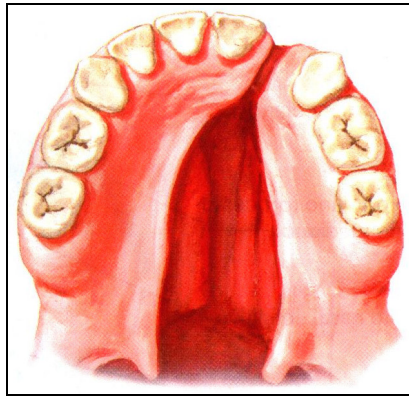
A fenda mediana do lábio inferior também é uma anomalia rara sendo causada por pela fusão incompleta das massas mesenquimais dos processos mandibulares.<sup>8</sup>

Uma fenda palatina pode afetar somente a úvula – a úvula bífida – dando a ela o aspecto de uma cauda de peixe, ou ela pode ser mais extensa, fendendo o palato mole ou ambos os palatos, duro e mole (**Figuras 9 e 10**).<sup>5</sup>



Fonte: Atlas de Embriologia Humana de Netter.

**Figura 9.** Fenda parcial do palato.



Fonte: Atlas de Embriologia Humana de Netter.

**Figura 10.** Fenda completa do palato secundário e fenda unilateral do palato primário.

Existem alguns mecanismos pelos quais uma fenda palatina pode ocorrer. A falha do crescimento da mandíbula (resultando em micrognatia) pode inibir a elevação dos processos palatinos laterais. Como exemplo temos a Sequência de Pierre-Robin, caracterizada pela combinação de micrognatia, fenda palatina em forma de U e glossoptose.<sup>2</sup> Outra base embriológica da fenda palatina resulta da hipoplasia das prateleiras palatinas ou atraso no tempo de elevação das mesmas gerando uma falha na aproximação e fusão das massas mesenquimais dos processos palatinos laterais entre si, com o septo nasal e/ou com a margem posterior do processo palatino medial.



### 1.3.4 Síndrômicas e Não-síndrômicas

As fendas orais podem ser divididas em formas não-síndrômica e síndrômica. Na forma não-síndrômica, os indivíduos afetados não apresentam outras anormalidades físicas ou de desenvolvimento. Cerca de 70% dos casos de FL/P e 50% dos casos de FP não são síndrômicos.<sup>7</sup> Clinicamente, quando a fenda associa-se a duas ou mais malformações em padrões reconhecíveis, ela é classificada como síndrômica. Os casos síndrômicos podem ser subdivididos em síndromes cromossômicas, desordens mendelianas, teratogênicos e síndromes não-classificadas.

### 1.3.5 Classificação de Spina

A classificação proposta por Spina<sup>9</sup> é utilizada pelas equipes multidisciplinares envolvidas no tratamento das crianças portadoras de fendas orais. É uma classificação clara e objetiva baseada no forame incisivo. O forame dos incisivos é o marco de separação embriológica e anatômica das fendas que acometem o palato primário e secundário. Esta classificação pode ser dividida em 4 grupos:

**Grupo I:** *fendas pré-forame incisivas*. Podem ser: unilateral (direita ou esquerda, completa ou incompleta); bilateral (completa ou incompleta); mediana (completa ou incompleta).

**Grupo II:** *fendas transforame incisivas*. Podem ser: unilateral (direita ou esquerda); bilateral; mediana.

**Grupo III:** *fendas pós-forame incisivas*. Elas podem ser completas ou incompletas.

**Grupo IV:** *fendas raras da face*.

## 1.4 Etiologia

A etiologia das fendas orais é complexa e incluem múltiplos fatores, tanto genéticos quanto ambientais. Crescimento, diferenciação e apoptose celular são importantes processos na embriogênese dos lábios e palato. Transtornos nestes processos moleculares causados por polimorfismos em genes do desenvolvimento e/ou exposição ambiental são possíveis causas de fendas orais. Nos últimos anos, os avanços na genética e biologia molecular têm começado a revelar as bases do desenvolvimento craniofacial, este dependente de um espectro de moléculas de sinalização, fatores de transcrição e fatores de crescimento. Os mecanismos da interação gene-ambiente relacionados à patogênese das fendas labiopalatinas, entretanto, permanecem em grande parte desconhecidos.<sup>6,7,10,11</sup>

A seguir serão descritos alguns genes envolvidos no desenvolvimento dos lábios e do palato e cuja alteração em sua estrutura ou expressão pode contribuir para o surgimento de uma fenda oral.

**TBX22:** a fenda palatina com herança ligada ao X é caracterizada por fenda palatina isolada e anquiloglossia. Este fenótipo afeta predominantemente os homens e mostra uma variação que vai desde uma fenda completa do palato secundário, fenda submucosa, úvula bífida ao palato ogival. A expressão do gene TBX22, localizado no cromossomo Xq21, é altamente restrita aos processos palatinos laterais exatamente antes de sua elevação para adotar uma posição horizontal e na base da língua correspondente ao freio.<sup>6,9,12,13</sup>

**PVRL-1:** a Síndrome de fenda labiopalatina e displasia ectodérmica é caracterizada pela presença de fenda labial com ou sem fenda palatina, displasia ectodérmica, sindactilia e ocasionalmente retardo mental. Sua herança parece ser autossômica dominante e é causada por uma mutação no gene PVRL-1. Em experimentos animais, o gene PVRL-1 foi expresso no epitélio da borda medial das prateleiras palatinas e na pele da face – localizações que correspondem ao fenótipo clínico desta síndrome. O produto deste gene é uma proteína de adesão celular.<sup>6,14</sup>

**IRF6:** a Síndrome de Van der Woude é uma desordem de herança autossômica dominante cujo fenótipo inclui fenda labial com ou sem fenda palatina, fenda palatina isolada, pits ou cistos mucosos no lábio inferior e ocasionalmente hipodontia. Uma mutação no gene TRF6, localizado no locus gênico 1q32-q41, é a responsável por esta síndrome.<sup>6,7,10,13,15,16</sup>

**p63:** a Síndrome EEC é outro exemplo de desordem mendeliana cujo fenótipo inclui fenda labiopalatina. Esta síndrome tem sido relacionada ao cromossomo 3q27, locus do gene p63. Sua herança é autossômica dominante e apresenta os seguintes sinais fundamentais: Ectrodactilia (mãos e/ou pés divididos, com redução central de mãos e pés frequentemente associado à sindactilia), Displasia Ectodérmica (pele seca, cabelo escasso, unhas distróficas, dentes hipoplásicos, obstrução do ducto lacrimal) e Fendas Oraais (FL/P ou FP).<sup>17</sup>

**TGF- $\alpha$ :** o fator de crescimento alfa (TGF- $\alpha$ ), um potente mitógeno epitelial, está envolvido na formação labial e do palato secundário. Uma variação genética no gene TGF- $\alpha$ , situado no locus 2p13 do cromossomo 2, está relacionada a casos de fendas labiopalatinas não-sindrômicas. Adicionando-se a isso o tabagismo materno, o risco de fenda palatina aumenta de 6 a 8 vezes e de fenda labial com ou sem fenda palatina em 2 vezes. Este é um exemplo de interação gene-meio ambiente na ocorrência de uma malformação congênita.<sup>6,7,10,18,19</sup>



**MSX1:** uma mutação no gene MSX1, residente no locus 4p16, pode ser a etiologia de fendas labiopalatinas não-sindrômicas. Acredita-se que este gene promova crescimento e iniba a diferenciação celular. Ele não é expresso no palato embrionário, porém está associado a casos de fendas palatinas. Uma provável explicação está na interação deste gene com outros, ou a fenda poderia resultar de um desenvolvimento mandibular anormal, onde o gene MSX1 é expresso.<sup>6,18,20</sup> Vieira *et al.* (2003)<sup>21</sup> sugeriram uma associação entre a variação genética em MSX1 e fenda labial com ou sem fenda palatina e fenda palatina isolada na população da América do Sul.

**TGFβ3:** o gene TGFβ3, expresso no epitélio da borda medial das prateleiras palatinas e no ectomesênquima subjacente, regula a palatogênese por meio da apoptose celular no epitélio medial dos processos palatinos laterais e da proliferação celular no ectomesênquima dos mesmos.<sup>22</sup> Em vários estudos, incluindo um sul-americano,<sup>21</sup> este gene está fortemente associado a fendas labiopalatinas, não-sindrômicas, em seres humanos. Relata-se interações entre o ácido retinóico, álcool, fatores nutricionais e o gene TGFβ3 na gênese de fendas labiopalatinas.<sup>7,10</sup>

**SATB2:** o papel do gene SATB2, localizado no cromossomo 2q32-q33, na palatogênese, poderia ser a mediação de algumas mudanças induzidas pelo gene TGFβ3 no epitélio da borda medial das prateleiras palatinas permitindo sua fusão na linha média. A expressão precoce deste gene seria consistente com a iniciação dos processos palatinos laterais. Sua expressão tardia é restrita ao mesênquima abaixo do epitélio da borda medial dos processos palatinos laterais, decaindo rapidamente após o contato destes processos. Isto sugeriria um possível papel na preparação do epitélio ou mesênquima sub-epitelial para a elevação e/ou adesão dos processos.<sup>23</sup>

**RARA:** o gene RARA, sigla para Retinoic Acid Receptor α-Chain, codifica a proteína receptora do ácido retinóico, cujos efeitos teratogênicos são conhecidos principalmente em relação à palatogênese. Supõe-se que o gene RARA não esteja ligado diretamente a gênese de fendas labiopalatinas não-sindrômicas, mas que atue, assim como outros loci, como um gene de suscetibilidade.<sup>13</sup>

A exposição ambiental também demonstrou interferir com a formação dos lábios e/ou palato, aumentando ou diminuindo o risco de fendas orais, quando presente durante o primeiro trimestre de gestação (janela de sensibilidade embriológica).<sup>13</sup>

**Tabagismo:** o tabagismo materno durante a gestação aumenta a probabilidade de ter uma criança com fenda labiopalatina. Sua teratogenicidade pode ser explicada na hipótese de

que o fumo influi no desenvolvimento embrionário via hipóxia. A exposição ao monóxido de carbono e à nicotina é responsável por produzir hipóxia tecidual.<sup>13</sup> A demonstração de um efeito dose-resposta é uma importante e forte prova da causa de uma enfermidade por exposição a um agente.<sup>24</sup> Little *et al.* (2004)<sup>25</sup> realizando trabalho de meta-análise, a partir de dados de 24 estudos de caso-controle e coorte, mostraram uma consistente e estatisticamente significativa associação entre tabagismo materno durante a gestação e a ocorrência de fendas labiopalatinas. Quando tabagismo materno é considerado juntamente com fundo genético, o efeito combinado é mais significativo. Van Rooij *et al.* (2001)<sup>26</sup> acharam que o genótipo materno GSTT1 (enzima envolvida na biotransformação de compostos halogenados do cigarro) combinado com tabagismo aumenta o risco de fendas labiopalatinas.

**Álcool:** a intoxicação materno-fetal pelo etanol causa a chamada Síndrome Alcoólica Fetal, caracterizada por pré e pós-natal retardo do crescimento, dismorfismo facial (microcefalia, fendas palpebrais pequenas, filtro liso e longo, borda labial superior fina) e disfunção do sistema nervoso central. Embora não faça parte especificamente desta síndrome, fendas labiopalatinas têm sido significativamente associadas com a ingestão pesada de álcool durante a gestação. A malformação observada depende da época de exposição. As Síndromes de DiGeorge e Velocardiofacial, que incluem fenda palatina, resultam da exposição do embrião ao etanol quando este conta aproximadamente 7-10 somitos.<sup>13,27</sup>

**Anticonvulsivantes:** entre os medicamentos anticonvulsivantes mais associados a malformações podemos citar o diazepam, a fenitoína, a hidantoína e o ácido valproílico. Alguns anticonvulsivantes são conhecidamente antagonistas do folato e, conseqüentemente, podem levar à formação de fendas labiais e/ou palatinas. Embora o diazepam, em altas doses, seja um fraco teratígeno em ratos susceptíveis, sua interferência na formação da face é provavelmente muito modesta ou inexistente. O status materno de epilepsia poderia, por si só, ter alguma influência na formação das fendas labiopalatinas.<sup>13,27</sup>

**Ácido fólico:** a deficiência de folato sérico - ácido fólico pode ter um papel na origem das fendas labiopalatinas, o que pode ser neutralizado pela suplementação com complexos multivitamínicos que contenham ácido fólico. Porém, o efeito protetor somente ocorre após o seu uso no período anterior à concepção e no período de desenvolvimento dos palatos primário e secundário (período crítico para formação de fendas). Deve-se destacar também que o efeito protetor é dose-dependente, porque somente altas doses (dose farmacológica de 6mg/dia) de ácido fólico têm sido efetivo na redução das fendas labiopalatinas isoladas.<sup>11,28</sup> O ácido fólico é comumente utilizado na prevenção de defeitos do tubo neural (anencefalia, espinha bífida). Entretanto, em adição a um possível determinante fisiopatológico comum

entre o fechamento do tubo neural e o fechamento do lábio/palato, mais evidências suportam uma correlação entre o metabolismo do folato e a morfogênese orofacial, baseada (1) na associação entre o uso materno de anticonvulsivantes (alguns antagonistas do folato) e fendas orofaciais, (2) na demonstração que gestantes fumantes estão propensas à baixo folato sérico, e (3) no fato que o Metotrexate, antagonista do ácido fólico e potente teratôgeno, é responsável por induzir, entre várias malformações, fendas orofaciais.<sup>13</sup>

**Ácido retinóico:** o ácido retinóico e seus derivados são os mais importantes teratôgenos entre os congêneres da vitamina A. A Embriopatia por Ácido Retinóico (RAE) é uma síndrome complexa que renovou o interesse no uso terapêutico dos derivados do ácido retinóico (Isotretinoína) em patologias humanas. Seus achados craniofaciais incluem microtia/anotia, hipoplasia mandibular e de linha média, fenda palatina, hidrocefalia e microcefalia. O ácido retinóico pode agir em diferentes estágios da embriologia do palato afetando ou a proliferação tecidual ou o colapso epitelial.<sup>13,27</sup>

**Salicilatos:** embora alguns trabalhos associem altas doses de salicilatos, algumas vezes somente associado a um co-teratôgeno, durante o primeiro trimestre de gestação à etiologia de fendas orais, outros não obtiveram evidências conclusivas a este respeito.<sup>13</sup>

**Cafeína:** a cafeína, por si, causa pouca teratogenicidade em humanos. Porém, pode agir como um co-teratôgeno em associação a outras substâncias químicas (etanol) ou físicas (raios-X, radiação  $\gamma$ ). Além disso, uma possível indução de malformação facial em animais requer altas doses de cafeína, com ou sem a exposição a outros teratôgenos.<sup>13</sup>

## 1.5 Epidemiologia

As fendas orais são defeitos de nascimento comuns que variam em prevalência conforme a origem étnica, geográfica e socioeconômica. Em geral, elas afetam 1:700 nascimentos no mundo, com populações asiática e indígena americana apresentando a mais alta frequência, geralmente 1:500 ou maior, caucasianos em nível intermediário 1:1.000 e populações africanas com o menor índice 1:2.500.<sup>7,12,13,15,17</sup>

Fenda labial com ou sem fenda palatina ou fenda palatina isoladas, isto é, na ausência de outras anormalidades estruturais ou cognitivas, constituem por volta de 70% de todas as desordens caracterizadas por uma fenda; os 30% restantes são relacionados a condições mendelianas (autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao X), cromossômicas, teratogênicas e esporádicas que incluem outros defeitos de nascimento.<sup>15,17</sup>

Uma variabilidade interessante também pode ser observada na incidência de fendas orais em relação ao sexo. As fendas labiais com ou sem fenda palatina têm uma prevalência

maior no sexo masculino, enquanto as fendas palatinas isoladas são mais frequentes no sexo feminino.<sup>13</sup>

### **1.6 Malformações e síndromes relacionadas**

As fendas orais podem ser isoladas ou associadas. As formas isoladas são de origem multifatorial e as formas associadas podem fazer parte de síndromes monogênicas ou cromossômicas.

Segundo Milerad *et al.* (1997),<sup>29</sup> as malformações associadas mais comuns são aquelas que afetam os membros superiores, inferiores e a coluna vertebral, correspondendo a 33% do total (excluindo os casos sindrômicos). Outros 24% estão no sistema cardiovascular, sendo a cardiopatia congênita a mais comum malformação isolada associada à fenda labiopalatina. Malformações múltiplas são frequentemente encontradas com um concomitante quadro de retardo mental, sendo que a maioria delas está no sistema nervoso central.<sup>29</sup>

Quanto aos casos sindrômicos, a fenda labial com ou sem fenda palatina (FL/P) é comumente encontrada em associação a alterações cromossômicas como a trissomia do cromossomo 13 (Síndrome de Patau), trissomia do 18 (Síndrome de Edwards), trissomia do 21 (Síndrome de Down) e monossomia 4p, ou a uma variedade de entidades monogênicas mendelianas. Dentre estas últimas podemos citar como exemplos a Síndrome EEC, Holoprosencefalia (agenesia pré-maxilar, hipotelorismo, ciclopia) e a Síndrome de Van der Woude (geralmente a mais associada a FL/P).<sup>3,13,29,30</sup>

Igualmente, a fenda palatina (FP) pode estar agregada a um quadro clínico mais complexo, como a Sequência de Pierre-Robin. Elas são, provavelmente, mais associadas com síndromes que as FL ou as FLP. Além das trissomias citadas, ainda temos a FP ligada ao X, a Síndrome de Larsen (fácies achatada, hipertelorismo, dedos cilíndricos), Síndrome Velocardiofacial (nariz proeminente e reto, anomalias cardíacas, deficiência de aprendizagem) e Síndrome de DiGeorge (hipoplasia de paratireóides e timo, cardiopatia) entre outras.<sup>3,13,29,30</sup>

### **1.7 Evolução e complicações relacionadas**

As fendas do lábio superior e do palato estão incluídas entre as mais comuns malformações congênitas e elas podem afetar a aparência facial, o alinhamento dentário e exercer uma grande influência na alimentação, no desenvolvimento da fala e na separação entre as funções digestiva e respiratória.<sup>3</sup>

A história natural das fendas orais está intimamente relacionada à presença de outras anomalias.<sup>3</sup>

Em uma criança que apresenta fenda labial isolada espera-se, precocemente, uma pequena dificuldade na alimentação como seu maior distúrbio funcional. Com o avanço da idade, o desenvolvimento da fala poderá ser afetado, embora não atinja o grau encontrado quando uma fenda palatina está presente.<sup>3</sup>

A complexidade dos problemas associados à fenda palatina requer uma cooperação entre profissionais de várias áreas; de tal maneira que a aproximação de um time multidisciplinar para o diagnóstico e, principalmente, tratamento é essencial para um melhor resultado deste último.<sup>30</sup>

A complicação mais precoce relaciona-se a uma dificuldade na alimentação e um potencial comprometimento das vias aéreas. Isto decorre de uma comunicação anormal entre as cavidades oral e nasal, interferindo com a habilidade da maioria dos afetados em sugar eficientemente o seio materno. Aerofagia e refluxo nasofaríngeo estão comumente presentes, embora este último seja frequentemente bem compensado. As fendas do palato primário estão associadas com malformações de arcada dentária.<sup>3,30</sup>

Em algumas crianças com fenda palatina uma obstrução de vias aéreas superiores poderá manifestar-se logo após o nascimento. Na maioria dos casos isolados, a obstrução é leve e intermitente. Em outros casos, porém, esta obstrução pode ser mais severa requerendo manejo cirúrgico da via aérea. Outras seqüelas da fenda palatina incluem otite média recorrente, perda auditiva e deterioração do crescimento e desenvolvimento facial. Kirschner e LaRossa (2000)<sup>30</sup> defendem que todas as crianças com fenda palatina deveriam ser avaliadas para a possibilidade de colocação de tubo de miringotomia na infância e submeter-se a avaliações audiológicas regulares.<sup>30</sup>

De todas as potenciais deteriorações associadas à fenda palatina, seja ela isolada ou na presença de fenda labial, nenhuma tem maior importância que a disfunção velofaríngea (VPD). Uma VPD persistente após o reparo da fenda palatina caracteriza-se por ressonância hipernasal e escape aéreo nasal. Conseqüentemente, poderão surgir erros compensatórios na articulação das palavras, dificultando a inteligibilidade da fala. A importância de uma fala normal para o sucesso da socialização deve estar bem clara, pois uma cirurgia que simplesmente restaura a anatomia normal do palato não pode ser considerada um sucesso se o resultado é uma fala prejudicada. Problemas adicionais que podem afetar pacientes com fenda palatina incluem o atraso no desenvolvimento intelectual e privação cultural e educacional.<sup>3,30</sup>

O tratamento de um paciente com fenda oral deve considerá-lo como um todo, visando à sua reabilitação global, não só estética, mas também funcional. Busca-se a reabilitação destas crianças por meio do avanço de técnicas cirúrgicas, acompanhamento médico

especializado e suporte nas áreas de ortodontia, fonoaudiologia, psicoterapia, fisioterapia, entre outras.<sup>9</sup> O tratamento da fenda labial deve promover uma boa função e aparência estética ao paciente, dando conta da enorme influência que isto tem no futuro desenvolvimento da auto-estima e integração social.<sup>3</sup> O reparo da fenda labial pode ser empreendido em qualquer idade, mas a maioria dos cirurgiões concorda que os melhores resultados finais são obtidos quando a primeira operação é realizada entre 2 e 6 meses de vida. Para fendas muito amplas, uma adesão labial preliminar pode ser realizada aos 2 a 3 meses e o reparo definitivo completado aos 5 a 6 meses de idade.<sup>30</sup>

A palatoplastia visa proporcionar as melhores condições possíveis para o desenvolvimento da fala. Os melhores resultados são obtidos quando o palato é reparado antes do desenvolvimento de uma significativa linguagem articulada. No entanto, há pouco consenso em relação à época ideal para a palatoplastia. O debate em torno disso tem sido focado nos riscos e benefícios do reparo precoce (menos de 12 meses de vida). Seus defensores acreditam que os benefícios para o desenvolvimento da fala são muito significativos sobre os riscos de prejudicar o crescimento maxilar. Porém, os oponentes do reparo precoce argumentam que os efeitos adversos conhecidos no desenvolvimento facial são mais profundos nesta época. Parece que muitas das técnicas de fechamento da fenda palatina possuem um efeito inibitório sobre o crescimento e desenvolvimento da face, resultando em hipoplasia maxilar. Entretanto, o grau de interferência no crescimento facial não parece ter relação com a idade em que a palatoplastia é realizada.<sup>3,30</sup>

As fendas orais estão entre os defeitos faciais mais comuns e suas repercussões clínicas, psicológicas, sociais e econômicas justificam uma compreensão mais profunda das muitas faces desta malformação.

O manejo das crianças com fendas orais oferece desafios que, para serem superados, necessitam de diversos especialistas em um trabalho conjunto. Desses espera-se o conhecimento acerca dos vários fatores envolvidos em sua gênese, suas conseqüências clínicas e psicológicas, além dos aspectos econômico e social. Isso remete a uma política de Saúde Pública com a possibilidade de prevenção, orientação quanto aos fatores de risco e risco de recorrência desta malformação.

O envolvimento de uma equipe interdisciplinar com uma criança portadora de fenda oral inicia-se precocemente quando o diagnóstico é feito por meio da ultra-sonografia pré-natal. Isto diminui o impacto que a chegada de uma criança malformada tem na vida de uma família, além de permitir o início do planejamento para o tratamento cirúrgico da fenda e o tratamento clínico das complicações inerentes.

## **2 OBJETIVOS**

1. Descrever o exame físico, os diagnósticos sindrômicos e a evolução clínica em crianças nascidas com fendas labiais, labiopalatinas e palatinas na Maternidade Carmela Dutra e na Maternidade do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004, na cidade de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

2. Classificar as fendas de acordo com o exame físico e os diagnósticos sindrômicos.

3. Avaliar a frequência dos diferentes tipos de fendas orais e compará-las com as frequências esperadas pelo ECLAMC.

4. Verificar a realização de tratamento cirúrgico, no Hospital Universitário-UFSC e Hospital Infantil Joana de Gusmão, das crianças portadoras de fendas labiais, labiopalatinas e palatinas nascidas durante o período de estudo.

## **3 MÉTODOS**

### **3.1 Delineamento do estudo**

Este trabalho foi concebido como um estudo retrospectivo, observacional descritivo e de delineamento transversal, a partir de dados coletados para o Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênicas (ECLAMC) na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004. O ECLAMC é um programa de investigação clínica e epidemiológica de anomalias congênicas que opera dentro das modalidades de coorte e caso-controle, uma vez que analisa fatores de risco para as malformações e suas frequências em 54 hospitais da América Latina.

Neste trabalho optou-se pela não realização de uma análise desta natureza, pois não é o objetivo analisar as variáveis potencialmente causais da malformação estudada.

### **3.2 Local**

O presente estudo foi realizado na Maternidade Carmela Dutra, Maternidade do HU-UFSC, Ambulatório de Genética do HU-UFSC e Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), na cidade de Florianópolis, no Estado de Santa Catarina, Brasil, com a participação do Núcleo de Genética Clínica e do Laboratório de Citogenética localizados no HU-UFSC.

### **3.3 Casuística**

Todos os recém-nascidos na Maternidade Carmela Dutra e na Maternidade do HU-UFSC, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004, totalizando 29.310 crianças, foram avaliados clinicamente desde o nascimento até a alta hospitalar. Foram considerados, nesta avaliação, os nativos de qualquer peso ao nascer e os natimortos com peso maior ou igual a 500g. Todos os recém-nascidos com diagnóstico de fenda labial sem fenda palatina (FL), fenda labial com fenda palatina (FLP), fenda labial mediana (FLM) ou fenda palatina (FP), num total de 51 crianças, foram incluídos neste estudo.

Foram excluídos deste projeto os fetos abortados de peso inferior a 500g e as crianças cujos pais ou responsáveis não desejaram participar do estudo.



### 3.4 Procedimentos

Os neonatologistas das referidas maternidades detectaram, mediante exame clínico, todos os recém-nascidos com FL, FLP ou FP, no período acima citado.

Os médicos e estudantes do curso de Medicina responsáveis pela coleta de dados destinados ao ECLAMC foram comunicados do nascimento de crianças portadores de fenda labial com ou sem fenda palatina ou fenda palatina isolada e, fazendo uso do protocolo de investigação estabelecido pelo ECLAMC (**Anexo 1**), descreveram de maneira adequada a malformação em estudo, segundo critérios determinados pelo Manual Operacional do ECLAMC.<sup>31</sup> Na mesma ocasião e utilizando-se do mesmo protocolo, as mães dos recém-nascidos com FL, FLP ou FP foram entrevistadas antes da alta hospitalar.

Previamente à entrevista, foram esclarecidos a natureza e os objetivos do ECLAMC, sendo solicitada a autorização da mãe para inclusão do recém-nascido no estudo. O projeto e seu consentimento informado (**Anexo 2**) foram aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC (**Anexo 3**).

Os seguintes dados, obtidos por meio do protocolo de investigação de malformações congênitas do ECLAMC (**Anexo 1**), foram avaliados neste estudo:

1. Nome e endereço residencial da mãe;
2. Descrição da malformação, conforme Manual Operacional do ECLAMC (2002)<sup>31</sup> (**Anexo 4**), especificando-se o tipo de fenda oral, o lado afetado, sua extensão e a presença, ou não, de outras malformações associadas;
3. Sexo dos recém-nascidos;
4. Data de nascimento;
5. Peso ao nascer;
6. Idade gestacional;
7. Vitalidade ao nascer: nativivo ou natimorto;
8. Idade do diagnóstico;
9. Idade materna;
10. Presença de outras malformações e síndromes associadas;
11. Heredograma e história familiar de fendas orais.

Foram preenchidos os *Informes Mensais de Nascimento*, fornecidos pelo ECLAMC (**Anexo 5**), com dados relacionados ao número mensal total de recém-nascidos, nativivos e natimortos, e sua distribuição quanto a:

1. Sexo;
2. Peso ao nascimento;
3. Condições na alta (vivo, morto, sem alta);
4. Número de autópsias;
5. Número de recém-nascidos malformados (todas as malformações);
6. Número de gestações;
7. Idade materna;
8. Especificação das gestações gemelares.

Utilizando o informe mensal de nascimentos foi obtido o número total de nascimentos nas maternidades em questão, no período analisado.

Todos os recém-nascidos com fendas orais vivos à alta hospitalar foram encaminhados ao Ambulatório de Genética do HU-UFSC. A evolução destes pacientes foi constatada por exame clínico neste ambulatório, cujos dados foram resgatados por meio da revisão de prontuários no Serviço de Arquivos Médicos e Estatísticos (SAME) do HU. Do Ambulatório de Genética, as crianças foram encaminhadas à Cardiologia Pediátrica e à Fonoaudiologia para respectivas avaliações.

Um questionário de pesquisa (**Apêndice 1**) foi elaborado com o objetivo de avaliar a evolução clínica e o tratamento destas crianças. Neste, os seguintes aspectos foram abordados:

1. Identificação da mãe e do paciente;
2. Endereço residencial;
3. Maternidade de nascimento;
4. Data de nascimento;
5. O paciente foi, ou não, a óbito;
6. Em caso de resposta positiva ao item 5, a idade de ocorrência;
7. Realização, ou não, de autópsia;
8. Presença de malformações associadas: ausência, par ou múltipla;
9. Diagnóstico sindrômico;
10. Realização de cirurgia corretiva: queiloplastia e/ou palatoplastia;
11. Em caso de resposta positiva ao item 10: número de cirurgias realizadas, idade da realização da(s) mesma(s), local e número do prontuário;
12. Desenvolvimento neuropsicomotor: normal ou retardo;
13. Em presença de retardo, a idade do diagnóstico do mesmo;

O tratamento cirúrgico foi realizado pela equipe de Cirurgia Plástica do HU ou pela Cirurgia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG). Os dados de cirurgias corretivas realizadas no HIJG foram recuperados, também, por meio de revisão dos prontuários naquele hospital.

Anteriormente a coleta destes dados foi solicitada, ao responsável pelo paciente, a autorização para a revisão dos prontuários. O Subprojeto de Pesquisa e seu consentimento informado (**Anexo 6**), destinados ao seguimento do paciente, foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Joana de Gusmão e aprovado pelo mesmo (**Anexo 7**).

Do total da amostra de 51 casos, 05 pacientes foram excluídos da parte referente ao seguimento clínico devido à impossibilidade de contato com os responsáveis pela criança e, conseqüentemente, sua presença no Ambulatório de Genética e pela dificuldade em recuperar, em prontuários, os dados referentes a essas variáveis.

### 3.5 Método estatístico

O método estatístico utilizado para avaliar as frequências das fendas orais foi o da *Distribuição de Poisson*, também conhecido como *Distribuição dos Casos Raros*.

A Distribuição de Poisson fundamenta-se nos mesmos princípios da Distribuição Binomial, porém com as seguintes particularidades: o evento deve ser infrequente e o quociente entre o valor esperado de casos e de sua variância deve ser aproximadamente igual a “1”. Portanto, quanto mais infrequente o tipo de malformação, melhor é o seu ajuste ao modelo da Distribuição de Poisson.<sup>32</sup>

O estudo estatístico consistiu em se estimar o número esperado de casos de FL/P e FP para o tempo de desenvolvimento do estudo ( $\lambda$ ), por meio do produto entre o número total de nascimentos ( $n$ ) ocorridos nas maternidades, neste período, pela frequência de base ( $p$ ) de cada malformação (fornecida pelo Documento final do ECLAMC de 2004),<sup>33</sup> utilizando-se a fórmula  $\lambda = n \times p$ .

Para cada valor estimado ( $\lambda$ ), através da aplicação da tabela de Distribuição de Poisson (**Anexo 8**), obteve-se os limites de confiança máximo e mínimo entre os quais poder-se-ia encontrar o parâmetro (malformação) colocado em prova. Se o valor observado de casos no intervalo do estudo superou o limite direito, uma irregularidade para a frequência desta malformação foi detectada, podendo-se dizer que a discrepância entre as frequências das maternidades e ECLAMC foi estatisticamente significativa.

## 4 RESULTADOS

O estudo clínico de pacientes portadores de fendas orais avaliou 29.310 recém-nascidos na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e na Maternidade do Hospital Universitário da UFSC (HU-UFSC) no período de 01/01/2000 a 31/12/2004. Deste total, 51 recém-nascidos (RN) apresentavam fendas orais.

A **Tabela 1** informa o total de nascimentos, incluindo os recém-nascidos normais e os malformados, e o total de recém-nascidos com fendas orais em cada maternidade, durante o período de estudo.

**Tabela 1.** Total de nascimentos e total de pacientes com fendas orais na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

Maternidade	Nascimentos		Fendas orais	
	(n)*	%	(n) <sup>†</sup>	%
<b>Carmela Dutra</b>	21.160	72,19	36	70,59
<b>HU-UFSC</b>	8.150	27,81	15	29,41
<b>Total</b>	<b>29.310</b>	<b>100,0</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>

\*n: número total de nascimentos (inclui recém-nascidos normais e todos os malformados)

<sup>†</sup>n: número de recém-nascidos com fendas orais.

### 4.1 História familiar

As histórias familiares dos 51 casos de fendas orais nascidos nas maternidades acima citadas foram investigadas e as informações obtidas estão apresentadas na **Tabela 2** e **Figuras 11** e **12**.

A **Tabela 2** e a **Figura 11** relacionam a idade materna e a ocorrência ou não de história familiar de fendas orais e a presença de consanguinidade parental. A **Figura 11** representa os dados contidos na **Tabela 2**.

Os 04 casos de consanguinidade parental observados nas faixas etárias de 20 a 24 anos e 25 a 29 anos pertencem ao grupo que possui história familiar positiva para fendas orais.

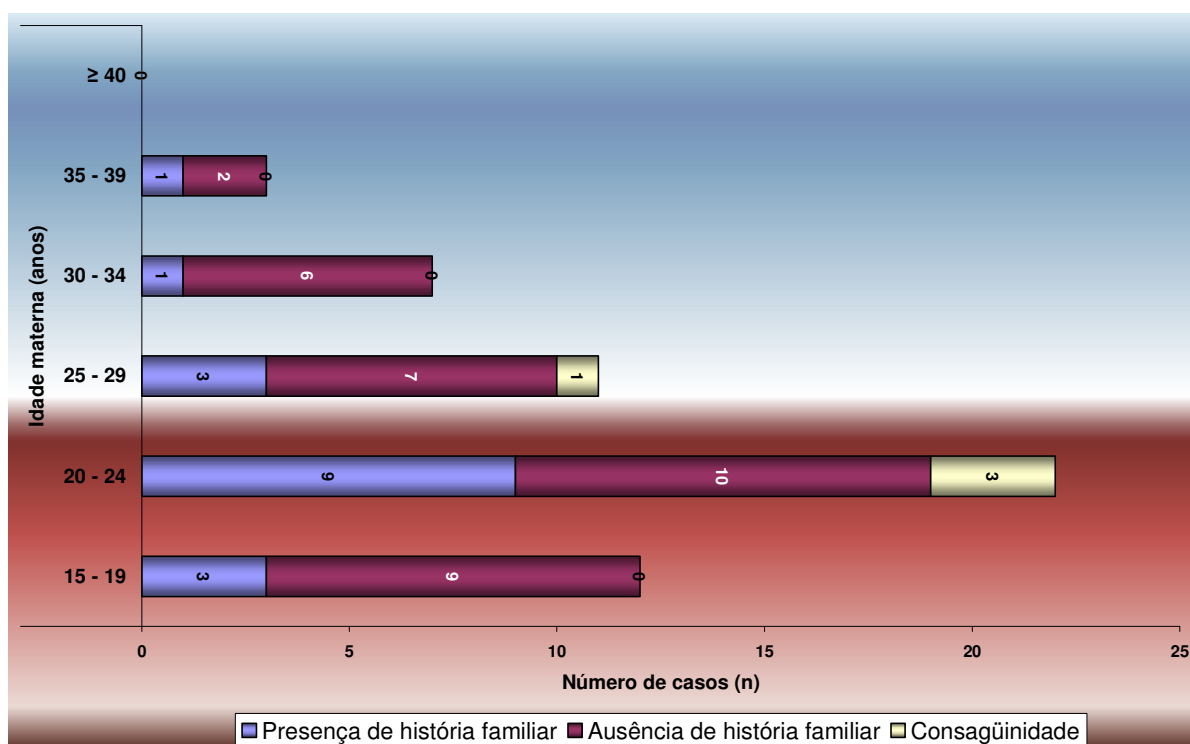
Verifica-se que a faixa etária prevalente na amostra do ECLAMC é aquela inferior aos 24 anos de idade, totalizando 31 casos (60,8%).

**Tabela 2.** Distribuição das crianças afetadas nascidas na MCD e HU-UFSC segundo idade materna, história familiar de fendas orais e consangüinidade, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

Idade materna (anos)	História familiar positiva (n)*	História familiar negativa (n)*	Consangüinidade (n)*
15 – 19	03	09	-
20 – 24	09	10	03
25 – 29	03	07	01
30 – 34	01	06	-
35 – 39	01	02	-
≥ 40	-	-	-
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>34</b>	<b>04</b>

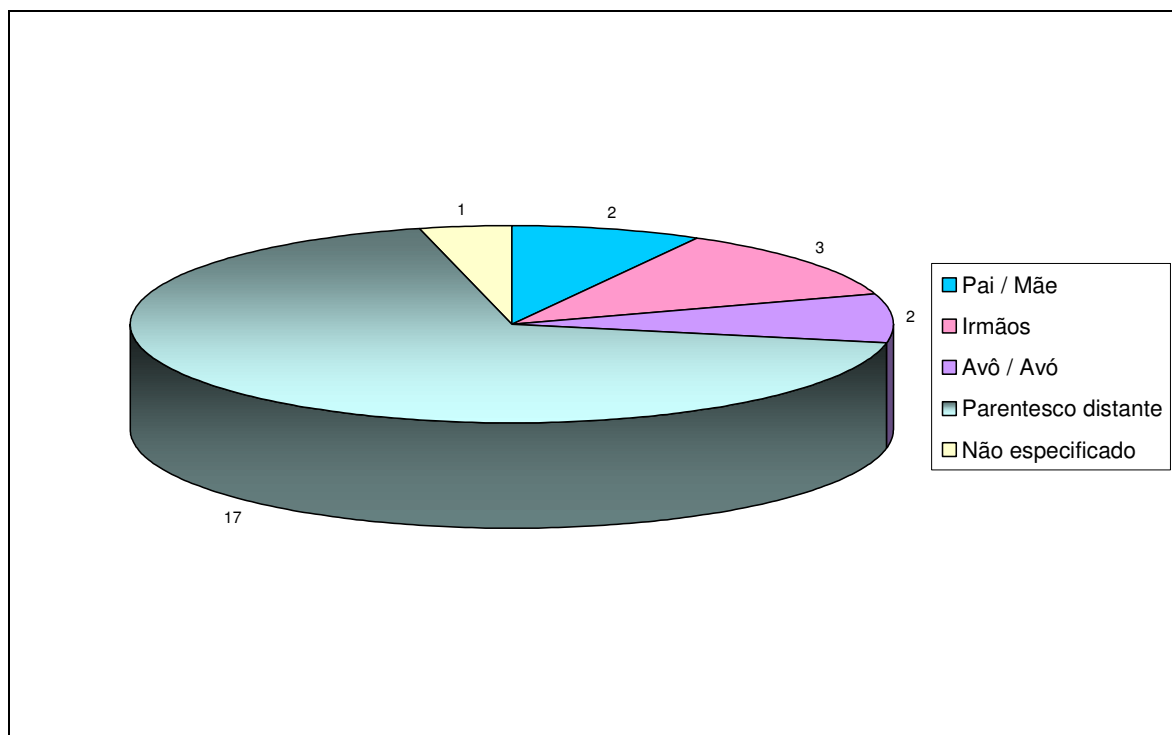
\*n: número absoluto de casos.

-: igual a zero.



**Figura 11.** Distribuição das crianças afetadas nascidas na MCD e HU-UFSC segundo idade materna, história familiar de fendas orais e consangüinidade, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

A **Figura 12** registra, entre os casos onde se relatou história familiar positiva para esta malformação, qual a relação de parentesco entre o probando e o parente afetado. Foram encontrados 25 parentes afetados entre todos os casos.



**Figura 12.** Relações de parentesco, em relação ao probando, naquelas famílias cuja história é positiva para fendas orais entre os pacientes nascidos na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

#### 4.2 Dados de nascimento e do recém-nascido (RN)

Consideramos as seguintes variáveis: vitalidade ao nascimento, peso de nascimento e idade gestacional calculada pelo método de Capurro. O **Apêndice 2** refere os dados gerais de nascimento dos afetados nascidos no período abrangido por este estudo.

A **Tabela 3** demonstra as frequências dos casos de FL/P e FP na MCD e HU-UFSC no período estudado. As taxas encontradas nas referidas maternidades foram superiores às divulgadas pelo ECLAMC em seu documento final de 2004.

A vitalidade ao nascimento é demonstrada na **Tabela 4** para cada tipo de fenda oral. Entre os natimortos, observamos 03 casos com malformações associadas.

**Tabela 3.** Frequência dos casos de fenda labial com ou sem fenda palatina e fenda palatina na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004. Análise estatística segundo a Distribuição de Poisson.

Malformação	MCD/HU-UFSC		ECLAMC			
	Taxa	(n)*	Taxa	(n)*	n* esperado ( $\lambda$ )	IC 95%
<b>FL/P</b>	12,62	37	11,50	4617	33	21-46
<b>FP</b>	4,78	14	3,84	1543	11	04-19

Total de nascimentos do ECLAMC (1982 – 2003) = 4.016.255; total de nascimentos na MCD (janeiro de 2000 a dezembro de 2004) = 21.160; total de nascimentos no HU-UFSC (janeiro de 2000 a dezembro de 2004) = 8.150.  $p \leq 0,05$ ; IC (Intervalo de Confiança): 95%. \*n: número de casos.

**Tabela 4.** Vitalidade ao nascimento segundo tipo de fenda oral entre os nascidos na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

<b>Malformação</b>	<b>Nativos (n)*</b>	<b>Natimortos (n)*</b>	<b>Total (n)*</b>
<b>Fenda labial</b>	10	-	10
<b>Fenda labial e palatina</b>	25	02	27
<b>Fenda palatina</b>	13	01	14
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>03</b>	<b>51</b>

\*n: número de casos.

-: igual a zero.

A **Tabela 5** relaciona a idade gestacional (IG) e a presença, ou não, de malformações associadas nos pacientes afetados. Os 03 natimortos com malformações associadas apresentavam idades gestacionais de 20, 26 e 32 semanas. Em um caso, devido à ausência de informação sobre a idade gestacional o incluímos nesta avaliação na categoria indeterminada.

A **Tabela 6** expõe a relação entre peso ao nascimento e malformações associadas entre os portadores de fendas orais. Os 03 natimortos com malformações associadas apresentavam pesos ao nascimento de 650, 680 e 2610g.

**Tabela 5.** Distribuição dos casos de fendas orais nascidos na MCD e HU-UFSC conforme idade gestacional e malformações associadas de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

<b>Idade Gestacional (IG)</b>	<b>Presença de malformações associadas</b>		<b>Ausência de malformações associadas</b>	
	<b>(n)*</b>	<b>%</b>	<b>(n)*</b>	<b>%</b>
< 37 semanas	14	60,87	03	10,71
≥ 37 semanas	09	39,13	24	85,71
Indeterminada	-	-	01	3,58
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100,0</b>	<b>28</b>	<b>100,0</b>

\*n: número absoluto de casos. %: porcentagem.

**Tabela 6.** Distribuição dos casos de fendas orais nascidos na MCD e HU-UFSC conforme peso ao nascimento e malformações associadas de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

<b>Peso ao nascimento (gramas)</b>	<b>Presença de malformações associadas</b>		<b>Ausência de malformações associadas</b>	
	<b>(n)*</b>	<b>%</b>	<b>(n)*</b>	<b>%</b>
≥ 2500g	12	52,17	25	89,29
≥ 1500 e < 2500g	06	26,09	02	7,14
≥ 1000 e < 1500g	01	4,35	-	-
< 1000g	04	17,39	01	3,57
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100,0</b>	<b>28</b>	<b>100,0</b>

\*n: número absoluto de casos. %: porcentagem.

### 4.3 Época do diagnóstico

Em 37 casos (72,55%) o diagnóstico desta malformação foi clínico, por exame físico ao nascimento; e em 14 casos (27,45%) o diagnóstico foi realizado por imagem através da ultra-sonografia durante o pré-natal.

### 4.4 Classificação das fendas orais, malformações associadas e diagnósticos sindrômicos

A **Tabela 7** apresenta a classificação das fendas orais, encontradas neste estudo, baseada na descrição das fendas proposta pelo Manual Operacional do Estudo Colaborativo Latinoamericano de Malformações Congênitas (ECLAMC) (**Anexo 4** e **Apêndice 3**). Também registra sua distribuição conforme a presença ou não de malformações associadas e as frequências encontradas.

Das fendas medianas foram registrados 02 casos, ambos associados à fenda palatina e a malformações múltiplas. Das fendas palatinas isoladas foram identificados 14 casos, dos quais, 07 possuíam outras anomalias.

Em um caso de fenda labial com fenda palatina não foi possível classificá-la em FL uni ou bilateral devido à ausência da descrição de suas características.

**Tabela 7.** Classificação das fendas orais e associação com outras malformações nos casos afetados nascidos na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

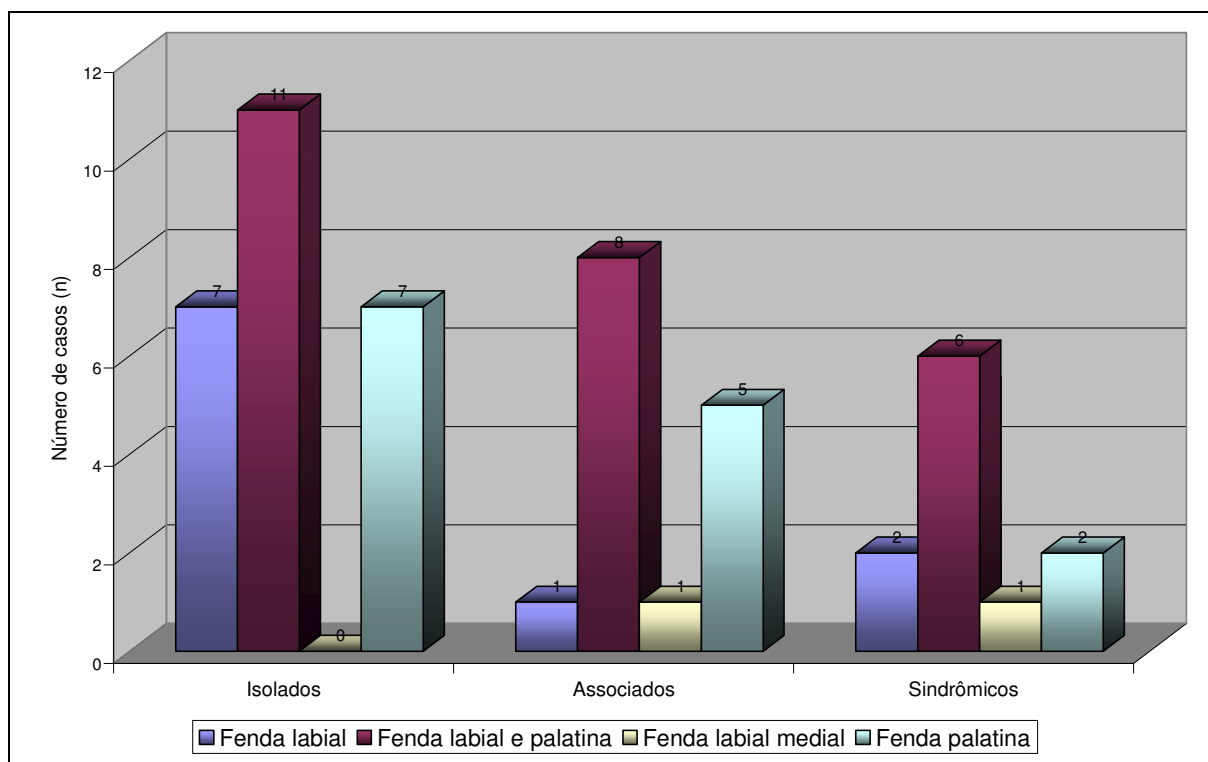
Classificação das fendas orais	Número de casos (n)		Porcentagem (%)	
	Com malformações associadas	Sem malformações associadas	Com malformações associadas	Sem malformações associadas
FL bilateral com FP	04	06	17,39	21,43
FL bilateral sem FP	01	02	4,35	7,14
FL unilateral com FP	07	07	30,43	25,0
FL unilateral sem FP	01	06	4,35	21,43
FP isolada	07	07	30,43	25,0
FLM com FP	02	-	8,70	-
FLM sem FP	-	-	-	-
Indeterminado	01	-	4,35	-
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>28</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

FL: fenda labial; FLM: fenda labial mediana; FP: fenda palatina.

-: igual a zero.



Dos 51 recém-nascidos com fendas orais registrados neste estudo, 25 casos eram isolados, sendo que destes 18 recém-nascidos apresentavam fenda labial com ou sem fenda palatina e 07 casos eram de fenda palatina isolada. Os casos associados a outros defeitos contabilizaram 15 pacientes, dos quais 09 casos eram polimalformados cujo diagnóstico síndrome ficou a ser definido. Neste grupo, os casos de FL/P somam 09 crianças, os de FP totalizam 05 casos e 01 recém-nascido apresentou fenda labial mediana. Em 11 pacientes os diagnósticos síndromicos foram determinados. Entre eles, 08 foram os casos de FL/P, 02 os de FP isolada e 01 caso de fenda labial mediana (**Figura 13**).



**Figura 13.** Distribuição dos casos de fendas orais isoladas, associadas a outros defeitos e síndromicas nascidos na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

Na **Tabela 8** estão relacionadas as síndromes diagnosticadas entre os afetados e também os casos nos quais encontramos malformações múltiplas, porém sem diagnóstico síndromico definido.

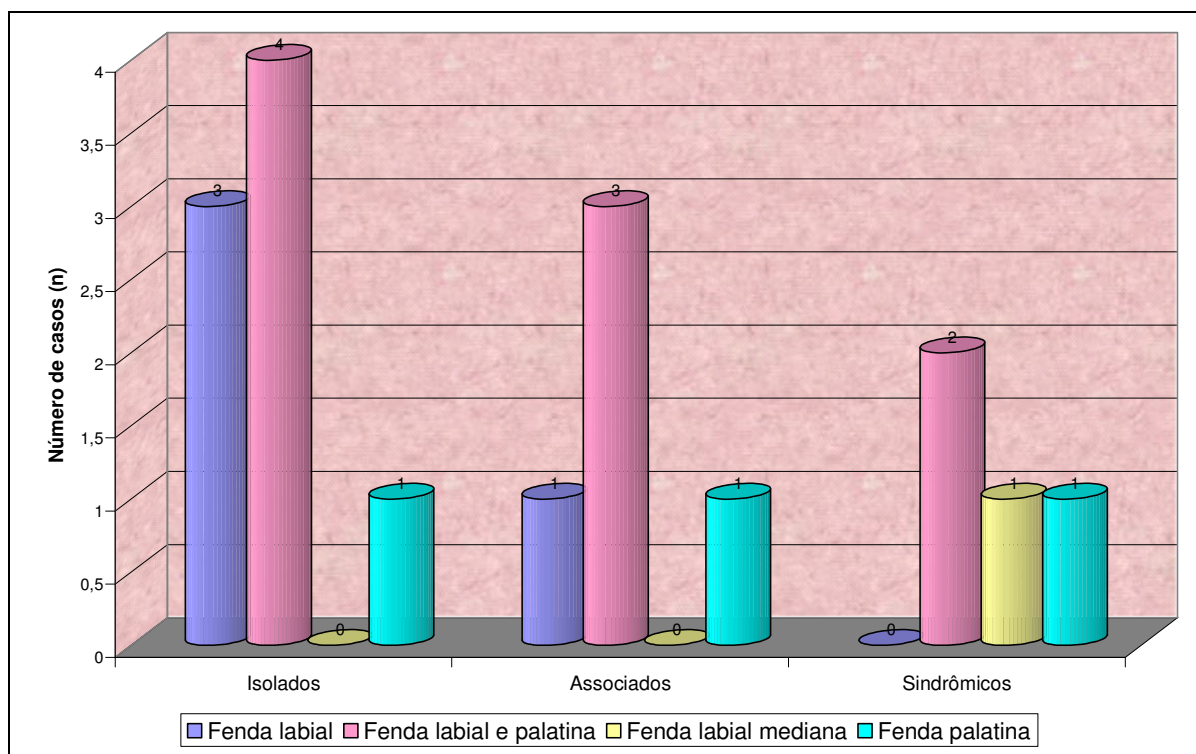
**Tabela 8.** Distribuição dos casos de fendas orais nascidos na MCD e HU-UFSC como parte de um quadro síndrômico no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

Síndromes	Fenda labial (n)*	Fenda labial e palatina (n)*	Fenda mediana (n)*	Fenda palatina (n)*
Síndrome de Larsen	-	-	-	01
Síndrome de Meckel-Gruber	-	01	-	-
Síndrome de Van der Woude	-	02	-	-
Seqüência de Pierre-Robin	-	-	-	01
Holoprosencefalia	01	01	-	-
Trissomia do 13	-	01	-	-
Trissomia do 18	01	-	-	-
46 XX, 15q-	-	01	-	-
47 XY, + mar	-	-	01	-
Polimalformado†	01	05	-	03
<b>Total</b>	<b>03</b>	<b>11</b>	<b>01</b>	<b>05</b>

\*n: número de casos. -: igual a zero.

†Casos com malformações múltiplas e diagnósticos síndrômicos indeterminados: 2.00, 3.00, 4.00, 8.00, 2.01, 9.01, 5.02, 6.03 e 8.04 (Apêndice 5).

A seguir, a **Figura 14** demonstra que, entre os 17 casos com história familiar, 04 são síndrômicos, 05 são associados a outros defeitos e 08 casos apresentam apenas a fenda oral como malformação.



**Figura 14.** Distribuição dos casos de fendas orais isoladas, associadas a outros defeitos e síndrômicas nos casos com história familiar positiva entre os pacientes nascidos na MCD e HU-UFSC de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

Os diagnósticos sindrômicos com história familiar de fendas orais foram 02 casos da Síndrome de Van der Woude, 01 caso da Sequência de Pierre-Robin e 01 caso cujo cariótipo é 47XY, + mar.

A cardiopatia congênita é uma das malformações mais comumente encontradas associadas aos portadores de fendas orais. Neste estudo, somente 08 casos com fenda labiopalatina apresentaram cardiopatia diagnosticada ao nascimento. A **Tabela 9** lista os diferentes tipos de cardiopatia encontrados entre os casos deste estudo, sendo que, alguns apresentaram mais de um tipo de cardiopatia.

**Tabela 9.** Distribuição dos casos de fendas orais nascidos na MCD e HU-UFSC segundo tipo de cardiopatia congênita associada, de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

<b>Cardiopatia Congênita</b>	<b>Fenda labial (n)*</b>	<b>Fenda labial e palatina (n)*</b>
Comunicação interatrial (CIA)	-	03
Comunicação interventricular (CIV)	01	02
Disfunção da valva aórtica	01	-
Disfunção da valva mitral	01	-
Disfunção da valva tricúspide	01	-
Hipoplasia de ventrículo esquerdo	-	01
Persistência do canal arterial	01	-
Região ventricular externa bipartida	-	01
Valva aórtica bicúspide	-	01
Cardiopatia não especificada	-	01
<b>Total</b>	<b>05</b>	<b>09</b>

\*n: número de cardiopatias.

-: igual a zero.

#### 4.5 Mortalidade

Durante o acompanhamento da evolução clínica dos pacientes, em relação a 05 casos, entre os 51 casos diagnosticados dentro do período de estudo, não foi possível resgatar os dados sobre a mortalidade após a alta hospitalar, o desenvolvimento neuropsicomotor e o tratamento realizado. Desta forma, os dados que se seguem são relativos aos 46 pacientes restantes, sobre os quais essas informações estavam disponíveis.

A evolução clínica, individual, de cada paciente portador de fenda oral está descrita no **Apêndice 4**.

A **Tabela 10** demonstra a mortalidade pós-natal entre os nascidos vivos portadores de fendas orais, totalizando 11 óbitos. A maioria deles ocorreu nas primeiras 24 horas de vida, devido a malformações múltiplas incompatíveis com a vida. Porém, em um caso (caso 12.00, **Apêndice 5**), o óbito foi em decorrência da prematuridade (Doença da Membrana Hialina) e

em outro (caso 10.00, **Apêndice 5**) devido à Broncopneumonia Bacteriana e Hepatite Perportal.

Entre natimortos e óbitos foram realizadas 07 autópsias e em um dos casos (caso 9.04, **Apêndice 5**) ela foi importante na determinação do diagnóstico da síndrome de Meckel-Gruber (**Tabela 11**).

**Tabela 10.** Mortalidade pós-natal dos casos afetados nascidos na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

<b>Idade do óbito</b>	<b>Fenda labial (n)*</b>	<b>Fenda labial e palatina (n)*</b>	<b>Fenda mediana (n)*</b>	<b>Fenda palatina (n)*</b>	<b>Total (n)*</b>
≤ 1 hora	-	01	-	02	03
Mais de 1 a 24h	01	02	02	01	06
2 a 28 dias	01	01	-	-	02
Mais de 28 dias	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>02</b>	<b>04</b>	<b>02</b>	<b>03</b>	<b>11</b>

\*n: número de nativos.

-: igual a zero.

**Tabela 11.** Autópsias realizadas nos portadores de fendas orais na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

<b>Autópsias</b>	<b>Fenda labial (n)*</b>	<b>Fenda labial e palatina (n)*</b>	<b>Fenda mediana (n)*</b>	<b>Fenda palatina (n)*</b>	<b>Total (n)*</b>
Realizada	-	04	02	01	07
Não realizada	02	02	-	03	07
<b>Total</b>	<b>02</b>	<b>06</b>	<b>02</b>	<b>04</b>	<b>14</b>

\*n: número de natimortos e nativos que foram a óbito.

-: igual a zero.

#### 4.6 Desenvolvimento Neuropsicomotor (DNPM)

O desenvolvimento neuropsicomotor foi avaliado entre 32 pacientes. Dois casos apresentaram Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor (RDNPM).

O paciente 4.02, cujo retardo do desenvolvimento neuropsicomotor foi detectado aos 5 meses de idade, tinha o diagnóstico síndrômico de Holoprosencefalia. O paciente 11.02, também síndrômico, apresentou deleção do braço longo do cromossomo 15 (46 XX, 15q-). Neste último caso, o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor foi evidenciado desde o seu nascimento.

Nos demais casos o desenvolvimento neuropsicomotor foi considerado adequado para a idade nas ocasiões em que esse foi avaliado.

#### 4.7 Tratamento

A **Tabela 12** apresenta o número de casos que foram, ou não, submetidos a tratamento cirúrgico; ou seja, de 32 pacientes, 27 tiveram seu defeito reparado cirurgicamente. Destes 27 pacientes, 12 ainda realizarão cirurgias complementares. A mesma tabela demonstra o número total de cirurgias realizadas, sendo que alguns pacientes necessitaram de mais de um procedimento cirúrgico conforme a gravidade da fenda (**Apêndice 4**).

A **Tabela 13** registra a idade da criança em que cada procedimento cirúrgico foi realizado de acordo com o tipo de fenda oral.

**Tabela 12.** Tratamento cirúrgico nos portadores de fendas orais nascidos na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

<b>Tratamento cirúrgico</b>	<b>Fenda labial</b>	<b>Fenda labial e palatina</b>	<b>Fenda palatina</b>	<b>Total</b>
Realizado	08	16	03	27
Não realizado	-	-	05	05*
<b>Total</b>	<b>08</b>	<b>16</b>	<b>08</b>	<b>32</b>
<b>Total de cirurgias realizadas</b>	<b>09</b>	<b>26</b>	<b>03</b>	<b>38</b>

\*Casos: 7.02 (3 anos), 1.03 (3 anos), 2.03 (3 anos), 4.03 (2 anos) e 7.04 (1 ano).

-: igual a zero.

Das 38 cirurgias realizadas, 16 foram no serviço de Cirurgia Plástica do HU e 22 foram realizadas pelo serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG). Para verificar a maternidade de nascimento com seu respectivo encaminhamento para os serviços cirúrgicos citados anteriormente, vide **Apêndice 6**.

Em 05 casos o tratamento cirúrgico não foi realizado no HU e HIJG, não sendo possível contactar as famílias para obtenção desta informação.

**Tabela 13.** Idade do tratamento cirúrgico entre portadores de fendas orais nascidos na MCD e HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

<b>Idade do tratamento</b>	<b>Fenda labial (n)*</b>	<b>Fenda labial e palatina (n)*</b>	<b>Fenda palatina (n)*</b>	<b>Total (n)*</b>
		<b>FL</b>	<b>FP</b>	
≤ 6 meses	07	17	-	24
> 6m e ≤ 1 ano	02	03	01	06
> 1 ano	-	-	05	08
<b>Total</b>	<b>09</b>	<b>26</b>	<b>03</b>	<b>38</b>

\*n: número de cirurgias realizadas.

-: igual a zero.

## 5 DISCUSSÃO

O estudo da evolução clínica dos pacientes nascidos com fendas orais na Maternidade Carmela Dutra (MCD) e Hospital Universitário da UFSC (HU-UFSC) avaliou 29.310 recém-nascidos no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2004. Entre estes, 51 recém-nascidos apresentavam algum tipo de fenda oral, o que corresponde a uma taxa de 0,174 % ou 17,4/10.000 nascimentos (**Tabela 1**).

### 5.1 História familiar

Após a tese de Fogh-Andersen (1942), citada por Bender<sup>27</sup> e outros<sup>7,10,12,13,18,20</sup>, indicando que havia uma causa genética para a fenda labial com ou sem fenda palatina (FL/P) e para a fenda palatina (FP) e, imediatamente após esta, o trabalho de Warkany, Nelson e Schraffenberger (1943), também citado por Bender<sup>27</sup>, onde estes relataram que fatores ambientais também poderiam causar fendas, a herança das fendas orais é explicada como sendo multifatorial.

Um traço é dito como sendo de origem multifatorial quando ele é causado por um complexo intercâmbio de fatores genéticos e ambientais. Os casos de fenda labial com ou sem fenda palatina são mais freqüentemente de origem multifatorial que os casos de fenda palatina isolada que são, muitas vezes, freqüentes em doenças monogênicas ou secundário a hipoplasia mandibular.

Na casuística deste trabalho, 25 casos são de origem multifatorial e, entre estes, 08 casos são familiares (casos 1.00, 7.00, 10.00, 7.01, 2.02, 3.03, 4.03 e 5.03, **Apêndice 5**). Considerando que mais de 250 síndromes estão associadas com fendas orais, deve-se descartar um diagnóstico sindrômico antes de discutir os riscos de recorrência.<sup>34</sup>

Os riscos de recorrência para doenças multifatoriais podem mudar substancialmente de uma população para outra. Isto ocorre porque as freqüências gênicas, bem como os fatores ambientais, podem diferir entre as populações.<sup>35,36</sup>

A herança com limiar multifatorial possui algumas características que a distingue do padrão de herança mendeliano.<sup>35,36</sup>

1. Um menor limiar de suscetibilidade significa que menos fatores causadores da doença são necessários para gerar o distúrbio. O contrário, um maior limiar de suscetibilidade significa que mais genes são necessários para gerar o distúrbio. Para a FL/P, o sexo feminino

tendo maior limiar de suscetibilidade, deve ser exposto a mais fatores causadores da doença do que o sexo masculino de modo a desenvolverem a doença. Assim, uma família com uma mulher afetada deve ter mais fatores de risco genético e ambiental, produzindo risco de recorrência mais alto para FL/P na futura prole. Seria de se esperar que a categoria de risco mais alto é a de parentes *masculinos* de probandos *femininos*.

2. Embora o distúrbio seja familiar, não existe um padrão distinto de herança dentro de uma família isolada.

3. Em geral, o risco de recorrência para parentes de primeiro grau, após o nascimento de um afetado, é a raiz quadrada da desordem na população geral. No caso da FL/P,  $\sqrt{1/900} = 1/30 = 3,3\%$  e para FP isolada,  $\sqrt{1/2500} = 1/50 = 2\%$ .<sup>2</sup> Em consequência, quanto mais baixa a incidência populacional, maior o aumento relativo do risco para parentes de primeiro grau.

4. O risco de recorrência é maior se mais de um membro da família é afetado. Deve ser ressaltado que este aumento não significa que o risco da família mudou. Isso significa que agora temos mais informações sobre o risco verdadeiro da família. Em outras palavras, existem mais fatores de risco genéticos e/ou ambientais naquela família e uma maior probabilidade de nascer uma criança afetada.

5. O risco de recorrência para a doença diminui, em geral, rapidamente nos parentes mais distantes entre si. Isto reflete o fato de que muitos genes e fatores ambientais devem-se combinar para produzir uma característica. É pouco provável que todos os fatores de risco necessários estejam presentes nos membros menos próximos de uma família.

6. Se a expressão da doença no probando é mais grave, o risco de recorrência é maior. Para a FL/P, há uma elevação do risco de recorrência à medida que a intensidade aumenta de unilateral para bilateral e da fenda labial isolada para a fenda labial com fenda palatina.

Os riscos de recorrência empíricos podem ser avaliados para a irmandade e a descendência de uma criança afetada conforme demonstrado na **Tabela 14**, transcrita de Gorlin *et al.*<sup>2</sup>

**Tabela 14.** Riscos empíricos de recorrência para FL/P e para FP.

Parente	FL/P		FP	
	Probando (%)		Probando (%)	
	Sexo masculino	Sexo feminino	Sexo masculino	Sexo feminino
<b>Irmão</b>	6,7	6,8	1,8	2,8
<b>Irmã</b>	2,8	4,4	3,7	1,7
<b>Filho</b>	6,7	2,4	11,5	6,0
<b>Filha</b>	4,0	8,7	5,6	17,2

Fonte: Gorlin *et al.* (1990), modificado de M Melnik *et al.* Clinical Dysmorphology of Oral-Facial Structures, John Wright, Boston, 1982.

Se tomarmos como referência os pais afetados, a literatura<sup>2</sup> cita, de acordo com a **Tabela 15**, os seguintes riscos empíricos para a FL/P:

**Tabela 15.** Risco de recorrência para FL/P na irmandade do probando.

Genitor afetado	FL/P (%)	FP (%)
<b>Mãe afetada</b>		
<b>Irmãos afetados</b>		
<b>0</b>	2,7	2,3
<b>1</b>	9,9	11,2
<b>2</b>	18,3	21,1
<b>Pai afetado</b>		
<b>Irmãos afetados</b>		
<b>0</b>	2,3	5,0
<b>1</b>	9,3	14,4
<b>2</b>	17,6	23,9
<b>Ambos genitores afetados</b>		
<b>Irmãos afetados</b>		
<b>0</b>	24,0	45,0
<b>1</b>	31,7	51,6
<b>2</b>	37,6	54,5

Fonte: Gorlin *et al.* (1990), modificado de M Tolarová, Ph. D. Thesis, Charles University, Prague, Czechoslovakia, 1984.

Em relação ao sexo e à severidade, os riscos para a irmandade do probando com FL/P são: sexo *masculino* unilateral –  $2,9 \pm 0,5$ ; sexo *feminino* unilateral –  $4,6 \pm 0,9$ ; sexo *masculino* bilateral –  $6,4 \pm 1,7$ ; sexo *feminino* bilateral –  $6,8 \pm 2,4$ .<sup>2</sup>

Bille *et al.* (2005)<sup>37</sup> analisaram o grau de influência que a idade materna e a idade paterna, independente e conjuntamente, exercem sobre o risco do nascimento de uma criança com fenda oral. Eles mostraram que tanto a idade materna avançada quanto a idade paterna avançada estão associados com a ocorrência de fenda labial com ou sem fenda palatina. Já para a fenda palatina isolada, esta mesma associação só está presente com o aumento da idade paterna, ou seja, o aumento da prevalência de fenda palatina não encontra relação com a idade materna avançada.

Neste estudo não avaliamos a relação entre a idade paterna e a prevalência de fendas orais. Aqui relacionamos a idade materna, por faixas etárias de 5 anos, à presença ou não de história familiar de fendas orais, assim como à presença de consangüinidade parental. Na **Tabela 2** e na **Figura 11** podemos verificar que em 17 casos houve relato de história familiar positiva para esta malformação, sendo que os restantes foram casos isolados. Em quatro casos (casos 2.02, 9.02, 10.02 e 3.04, **Apêndice 5**) há relação de parentesco entre os pais das crianças afetadas, relação esta que é citada pela literatura em algumas síndromes.<sup>2</sup> Todos os



04 casos consanguíneos da nossa amostra, na faixa etária materna de 20 a 29 anos, são casos pertencentes ao grupo que possui história familiar, o que corrobora a importância da informação na orientação pré-concepcional.

Os extremos de faixa etária são aqueles onde se verificam a maior incidência de malformações congênitas. Na Maternidade Carmela Dutra e no Hospital Universitário-UFSC, a faixa etária materna onde ocorreram mais nascimentos de crianças com fendas orais foi dos 15 aos 24 anos (60,8%), que coincide com a maior frequência de gestação na população geral. A continuidade do trabalho poderá avaliar este dado.

A **Figura 12** demonstra, entre os casos familiares, quais as relações de parentesco entre o probando e o parente afetado. Isto é importante, como exposto acima, na determinação dos riscos de recorrência durante o aconselhamento genético.

## 5.2 Dados de nascimento e do recém-nascido

Neste trabalho, dos 51 casos de fendas orais avaliados, 37 eram de fenda labial com ou sem fenda palatina (12,62/10.000 nascimentos) e os 14 casos restantes eram de fenda palatina isolada (4,78/10.000 nascimentos) (**Tabela 3**). As taxas do ECLAMC para os recém-nascidos com fenda labial com ou sem fenda palatina e para aqueles com fenda palatina isolada são de 11,50/10.000 e 3,84/10.000 nascimentos, respectivamente.<sup>33</sup> As frequências observadas nas maternidades, dentro do período de estudo, foram superiores às do ECLAMC, porém não estatisticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ; IC: 95%).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS),<sup>38</sup> no Brasil, a taxa de incidência de fenda labial com ou sem fenda palatina é de 11,93/10.000 nascimentos e a taxa para a fenda palatina é de 4,49/10.000 nascimentos.

Apesar de neste trabalho detalharmos a descrição das fendas orais, conforme a orientação do ECLAMC, proporcionando uma noção mais precisa de sua extensão; é importante esclarecer que a gravidade da fenda não altera as frequências esperadas.

Pela **Tabela 4** podemos verificar que, entre os nativos, houve 35 casos de fenda labial com ou sem fenda palatina, o que equivale a uma taxa de 11,94/10.000 nascimentos e 13 casos de fenda palatina isolada (4,43/10.000 nascimentos). Quando consideramos somente os natimortos, 02 casos foram de fenda labial com ou sem fenda palatina e apenas 01 caso de fenda palatina correspondendo a taxas de 0,68/10.000 e 0,34/10.000 nascimentos, respectivamente. De acordo com o EUROCAT-*European Surveillance of Congenital Anomalies*,<sup>39</sup> em boletim anual para a OMS, naquele continente a taxa de incidência, entre os nativos, de fenda labial com ou sem fenda palatina é de 7,94/10.000 e de 5,26/10.000

nascimentos para a fenda palatina isolada. A diferença encontrada entre este trabalho e os dados do EUROCAT para FL/P pode estar relacionada ao maior conhecimento sobre riscos de recorrência no continente europeu ou ao uso de ácido fólico ou melhor nutrição. Entretanto esta avaliação não foi realizada neste trabalho. Entre os natimortos, a taxa europeia de incidência para a fenda labial com ou sem fenda palatina e para a fenda palatina é de 0,21/10.000 e 0,13/10.000, respectivamente.<sup>39</sup>

A idade gestacional mais precoce e o baixo peso ao nascimento ocorrem em maior número nos recém-nascidos com fendas orais, quando estas estão associadas a outras malformações, como verificado nas **Tabelas 5 e 6**.

Uma fenda oral sem outras malformações associadas não está relacionada com um crescimento fetal restrito ou prematuridade, isto é, a maioria dessas crianças nasce a termo e tem um peso de nascimento dentro dos limites considerados normais.<sup>29</sup> No estudo realizado por Milerad *et al.* (1997)<sup>29</sup> na Suécia, das crianças com fendas orais isoladas, 6,5% nasceram com peso inferior a 2.500g em contraste com os 27,3% encontrados entre aqueles com fendas e outras malformações associadas. Das crianças com fendas orais isoladas, 6,2% nasceram prematuros, isto é, antes da 37ª semana de idade gestacional, contrastando com os 21% dos casos onde a fenda estava associada a outras malformações. Naquele país a frequência de nascimentos prematuros está em torno de 5% na população geral. Entre os recém-nascidos com malformações associadas e peso de nascimento abaixo de 2.500g, 51,5% foram pré-termos, sendo que os 48,5% restantes foram a termo e pequenos para a idade gestacional.

Quando a fenda labial com ou sem fenda palatina ou fenda palatina estão associadas a outros defeitos congênitos, o risco, sob estas condições, de baixo peso ao nascer (< 2.500g) e muito baixo peso (<1.500g) é de 4 e 6 vezes, respectivamente.<sup>40</sup>

### 5.3 Época do diagnóstico

Como um grupo, as fendas labiais, labiopalatinas e palatinas, tanto unilaterais e bilaterais, representam umas das mais frequentes malformações detectáveis ao ultra-som realizado no segundo trimestre de gestação como parte da rotina de pré-natal.<sup>41</sup>

Embora a detecção pré-natal de fendas orais no feto vem acompanhada de uma considerável ansiedade por parte dos pais, isso é válido para o preparo emocional antes do nascimento de uma criança com uma anomalia congênita.<sup>41</sup>

O diagnóstico ultra-sonográfico de fendas orais pequenas ou incompletas permanece um desafio.<sup>34</sup> A taxa de detecção varia de 21 a 91% segundo Bronshtein *et al.* (1994), citados

por Bianchi *et al.* (2000).<sup>34</sup> Em geral, as fendas labiais são mais fáceis de detectar que as fendas palatinas.<sup>34</sup>

No estudo de Wayne *et al.* (2002)<sup>41</sup>, para avaliar a sensibilidade e a acurácia do exame ultra-sonográfico para a detecção de fendas orais entre as idades gestacionais de 18 a 23 semanas, encontrou uma sensibilidade de 75%. Esta alta taxa de detecção é atribuída à inclusão rotineira de visões transversais e tangenciais da face durante o exame de rotina. A acurácia do diagnóstico pelo ultra-som foi de 81%, sendo que na maioria das vezes o erro diagnóstico foi uma consequência direta do uso incorreto dessa tecnologia.<sup>41</sup>

No presente estudo, 14 casos (27,45%) de um total de 51 casos tiveram seus diagnósticos pré-natais por meio da Ultra-sonografia (USG) e em 37 casos (72,55%) o diagnóstico foi pós-natal, o que está de acordo com Bronshtein *et al.* e com sub-registro de acordo com Wayne *et al.* Dos 14 casos diagnosticados à USG, 10 eram de fenda labial com fenda palatina, 03 de fenda palatina isolada e somente 01 caso de fenda labial isolada.

O diagnóstico pré-natal, seguido pelo aconselhamento genético, proporciona uma melhoria no aspecto psicológico dos cuidados com o paciente e promove uma aproximação positiva dos pais em direção ao seu filho.<sup>41</sup>

#### 5.4 Classificação das fendas orais, malformações associadas e diagnósticos sindrômicos

Por razões desconhecidas a fenda labial com ou sem fenda palatina é mais comum no lado esquerdo da face do que no direito. A proporção de fenda labial unilateral à esquerda para fenda labial unilateral à direita e para fenda labial bilateral é de 6:3:1.<sup>3</sup> A distribuição das fendas orais é tal que 25% de todos os casos envolve fenda labial isolada, fenda labial com fenda palatina compreende cerca de 45% e a fenda palatina envolve 30% dos casos.<sup>2</sup> A fenda labial isolada pode ser unilateral (80%) ou bilateral (20%).<sup>2</sup> Quando a fenda labial é combinada com a fenda palatina cerca de 25% são bilaterais. Se unilateral, o lado afetado mais comumente é o esquerdo (cerca de 70% dos casos). Aproximadamente 85% dos casos de fenda labial bilateral e 70% dos casos de fenda labial unilateral estão combinados com fenda palatina.<sup>2</sup> Os dados deste estudo são semelhantes ao descrito na literatura como apresentado na **Tabela 7**, porém a continuidade do trabalho é fundamental para confirmação com maior número de casos.

A **Figura 13** apresenta os casos isolados, associados e sindrômicos em relação ao tipo de fenda oral encontrado. Neste trabalho consideramos como associados os casos que, além da fenda oral, possuíam uma ou mais malformações. Entre estes, denominamos de polimalformados aqueles que exibiram duas ou mais anomalias além da fenda. Estes podem

ser casos síndrômicos cujo diagnóstico não foi estabelecido ou casos síndrômicos comprovados seja por exame clínico, citogenético ou com auxílio da autópsia.

Mais de 250 síndromes são associadas com fendas orais.<sup>2,34</sup> As síndromes encontradas neste estudo foram apresentadas na **Tabela 8**. O diagnóstico foi feito por meio da observação das características clínicas presentes durante o exame físico, por meio de estudo citogenético e outros exames complementares conforme a suspeita diagnóstica. A seguir serão apresentadas as síndromes associadas a fendas orais encontradas e suas características clínicas.

O padrão de malformações conhecido como Síndrome de Edwards (caso 8.01, **Apêndice 5**), cuja citogenética é a trissomia do cromossomo 18, é a terceira desordem cromossômica mais comum e ocorre em aproximadamente 1/6000 crianças nascidas vivas.<sup>2,42</sup> Semelhantemente a trissomia do 21 (Síndrome de Down), sua frequência aumenta com o aumento da idade materna. Ela apresenta um padrão de alterações que consiste, entre outros, de hipotonia seguida de hipertonia, choro fraco, graus variados de holoprosencefalia; restrição do crescimento intra-uterino (RCIU); fácies caracterizada por uma testa proeminente, hipotelorismo ou hipertelorismo, orelhas de baixa implantação, micrognatia, boca e outras estruturas faciais pequenas; esterno curto; sindactilia, polidactilia, mãos caracteristicamente cerradas com sobreposição de dedos e hipoplasia de unhas.<sup>2,8,42</sup> Noventa por cento das crianças com esta síndrome apresentam malformações cardíacas (defeito do septo interventricular e outros defeitos mais graves como hipoplasia de ventrículo esquerdo).<sup>42</sup> Fendas orais são vistas em 15% dos casos de trissomia do 18.<sup>34</sup> Atualmente não se sabe porque uma cópia extra do cromossomo 18 resulta em fendas orais.<sup>34</sup> A mortalidade neonatal e infantil é alta entre os afetados, sendo que 50% dos casos morrerão na primeira semana de vida, enquanto que 90% morrerão com 1 ano de idade. A causa da maioria dos óbitos é provavelmente devido à apnéia central. A maioria das cardiopatias observadas nestes pacientes raramente é causa única do óbito, mas pode contribuir para que este ocorra mais precocemente. Os indivíduos que conseguem sobreviver até a infância têm um significativo retardo do desenvolvimento.<sup>2,8,42</sup>

A trissomia do cromossomo 13 (caso 1.01, **Apêndice 5**), também conhecida como Síndrome de Patau, é entre as desordens autossômicas a quarta mais comum. Sua prevalência está entre 1/10.000 a 1/15.000 nascidos vivos nas trissomias livres.<sup>2,42</sup> A trissomia livre do 13 ocorre em aproximadamente 75% de todos os casos e está associada com o aumento da idade materna.<sup>2,8</sup> Seu quadro característico inclui entre outros achados: hipotonia ou hipertonia, microcefalia, testa inclinada, fontanelas e sutura sagital amplas, microftalmia, hipertelorismo,

fendas orais, micrognatia, polidactilia pós-axial em mãos e pés, dedos flexionados com sobreposição, pés em mata-borrão, rins policísticos, retardo severo do desenvolvimento e falecimento precoce.<sup>2,3,8,42</sup> Setenta e cinco por cento dos casos apresentam fendas orais e, assim como na trissomia do 18, ainda não se sabe o porquê de uma cópia a mais do cromossomo 13 resultar em uma fenda oral.<sup>34</sup> Tal qual a Síndrome de Edwards, as cardiopatias congênitas (PCA, defeitos de septo, valvulopatias, dextrocardia, coarctação da aorta, hipoplasia de VE e AE, etc) são comuns nos casos de Síndrome de Patau e ocorre em aproximadamente 80% dos afetados.<sup>2,8,42</sup> Em ambas as síndromes o prognóstico é semelhante, sendo a média de expectativa de vida em torno de 130 dias para esta cromossomopatia.<sup>2</sup> Todo espectro de caracteres faciais associado a holoprosencefalia vai da ciclopia a agenesia premaxilar. Entretanto, nas crianças com trissomia do 13, a presença de holoprosencefalia é provavelmente o achado que, isoladamente, melhor prediz a sobrevida. Nota-se que a maioria das crianças com esta síndrome que possuem uma maior sobrevida normalmente são aquelas que não apresentam holoprosencefalia.<sup>42</sup>

A Síndrome de Larsen, representada neste estudo pelo caso 1.03 (**Apêndice 5**), é uma desordem de provável herança autossômica dominante, cuja expressão é altamente variável. Suas características faciais mostram uma fácies achatada, depressão da ponte nasal com os olhos aparentemente muito afastados (hipertelorismo). Entre as manifestações orais, a fenda palatina é a mais freqüente (cerca de 30%) e esta pode ser limitada ao palato mole ou úvula. As principais alterações esqueléticas incluem deslocamento bilateral da cabeça do rádio em 70% dos casos, deslocamento bilateral da tíbia em relação ao fêmur com uma freqüência de 80%, deslocamento do quadril (80%) e pé torto congênito em 85% dos afetados. A altura na idade adulta é reduzida e a idade óssea é retardada. Outras anomalias ósseas incluem alterações na coluna vertebral e ossos de mãos e pés. Podem figurar nesta síndrome anomalias cardiovasculares como a Comunicação Interatrial (CIA), Comunicação Interventricular (CIV), dilatação aórtica e anomalias valvares; e neurológicas como perda auditiva sensorineural. Retardo mental é notado em cerca de 15% dos casos. As alterações observadas na paciente deste estudo são a fenda palatina e a luxação congênita do quadril.<sup>2,3,8</sup> No caso encontrado neste trabalho, o diagnóstico dessa síndrome ocorreu durante o acompanhamento do paciente nos ambulatórios de Genética e Ortopedia do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

A Síndrome de Meckel-Gruber (caso 9.04, **Apêndice 5**) é uma condição letal e o óbito geralmente ocorre ao nascimento ou nas primeiras horas de vida.<sup>2,8,42</sup> Sua herança é autossômica recessiva e a consangüinidade parental é observada em aproximadamente 30% dos casos. Em seu conjunto de malformações figuram a microcefalia/anencefalia (50-60%),

encefalocele (65-90%), hidrocefalia e ocasionalmente fácies de Potter. Estima-se que em 5% dos casos desta síndrome há relato de defeitos do tubo neural. Nos olhos uma variedade de anomalias podem ocorrer (em cerca de 30% dos casos) como, por exemplo, anoftalmia e microftalmia. Na cavidade oral cita-se macrostomia, micrognatia, fenda labial (20%) com ou sem fenda palatina e, mais freqüentemente, fenda palatina (45%). Entre os defeitos de órgãos internos descrevem-se rins multicísticos e displásicos (10 a 20 vezes maior que o normal) como uma característica constante, cistos hepáticos (15%) com fibrose peri-portal, fibrose pancreática (30%) e hipoplasia pulmonar. A alteração esquelética mais comum é a polidactilia pós-axial bilateral (55 a 75% dos casos). Em 30-50% nota-se pé torto congênito equinovarum. Quanto às anomalias genitais, elas podem ser a hipoplasia peniana e criptorquidia em homens, nas mulheres uma vagina hipoplásica e septada ou útero bicornio podem estar presentes em 20 a 25% dos casos. Ambigüidade genital também é observada. Uma grande variedade de cardiopatias é encontrada (CIA, CIV, átrio único, ausência de valva mitral e outras) em 30% dos afetados.<sup>2,3,8,42</sup> O caso 9.04, natimorto, teve seu diagnóstico sindrômico auxiliado pela autópsia. Para todas as anomalias observadas vide caso 9.04 (**Apêndice 5**).

Os pacientes 4.02 e 9.03 (**Apêndice 5**) referem-se a casos de holoprosencefalia e hidroprosencefalia, respectivamente. A Holoprosencefalia é um defeito da linha média em que a clivagem do cérebro anterior em hemisférios esquerdo e direito é prejudicada.<sup>43</sup> A Holoprosencefalia compreende um espectro de malformações que atingem a linha média do prosencéfalo que varia no seu grau de comprometimento, mostrando um contínuo de severidade.<sup>3,43</sup> Os processos embrionários de desenvolvimento do cérebro anterior têm uma relação indutiva com as estruturas craniofaciais; e a hipoplasia do cérebro anterior que leva a holoprosencefalia traduz-se em um espectro de anormalidades da linha média facial indo de uma ciclopia sem proboscis a uma testa pequena com hipotelorismo. A ciclopia é a malformação mais severa e consiste de órbita única localizada na linha média da face que pode ser anoftálmica ou monoftálmica. Uma proboscis está normalmente presente e situada acima da órbita, mas estruturas nasais estão faltando. A condição menos severa neste espectro é a fenda labial mediana, passando por agenesia pré-maxilar. A fenda labial unilateral pode acompanhar a holoprosencefalia, mas não é patognomônica. Nestes pacientes estão presentes diversas malformações do sistema nervoso central. A holoprosencefalia pode ser sindrômica ou não. Neste trabalho o caso 4.02 foi descrito apenas como portador desta condição, não se tendo chegado a uma síndrome específica. A etiologia da holoprosencefalia é heterogênea e talvez metade de todos os casos tenham uma causa cromossômica. Condições, dentro do

espectro da Holoprosencefalia, são consideradas pela maioria dos autores como tendo um pobre prognóstico.<sup>2,3,43</sup>

Segundo Gorlin *et al.* (1990)<sup>2</sup> a deleção do braço longo do cromossomo 15, a Síndrome del(15q), resulta em um quadro clínico onde figuram o retardo do crescimento intra-uterino (em 100% dos casos), grau de retardo mental variável (95%), microcefalia (85%), hipertelorismo (45%), face triangular (40%), anomalias em membros, clinodactilia dos quintos dedos e hipoplasia do polegar. Cerca de 30% dos casos tem anomalias congênicas e manchas café-com-leite. Durante a vida adulta, o retardo mental e somático tornam-se mais evidentes. Neste trabalho, um caso (caso 11.02, **Apêndice 5**) foi diagnosticado e, além das características acima citadas, também apresentava hipoplasia pulmonar, atrofia renal à esquerda, fenda palpebral estreita, prega palmar única, pés em “mata-borrão” e taloalga e retardo mental grave. Este caso apresentou perda do segmento maior do cromossomo 15 maior que os descritos na literatura. O cariótipo dos pais foi normal.

Considerando somente os casos onde houve relato de história familiar de fendas orais (**Figura 14**), encontramos 08 casos onde a fenda oral apresentava-se como malformação isolada, 05 casos associados a outras anomalias e, finalmente, 04 casos sindrômicos. Os diagnósticos sindrômicos com história familiar são 02 casos da Síndrome de Van der Woude, 01 caso da Sequência de Pierre-Robin e 01 caso que, a citogenética, encontramos 47XY, +mar.

A Síndrome de Van der Woude (casos 11.00 e 10.02, **Apêndice 5**) é uma condição de herança autossômica dominante com expressividade variável. A incidência desta síndrome varia conforme a fonte bibliográfica de 1/33.600 a 1/100.000 nascidos vivos.<sup>3,34</sup> Suas manifestações são mais prevalentes nas áreas oral e facial, sendo incomuns em outros locais. Caracteriza-se, principalmente, pela presença de sulcos labiais e fendas orais. Os sulcos são pequenas depressões no lábio inferior que contêm os orifícios de drenagem de glândulas mucosas ou salivares. Geralmente bilaterais e simétricos, são observados na porção vermelha do lábio inferior, uma de cada lado da linha média. Porém, variações também podem ocorrer como sulcos bilaterais e assimétricos, sulco único assimétrico ou central.<sup>2,3,8,10,42</sup> Outros achados mais incomuns são hipodontia, pé torto congênito, sindactilia, cardiopatia congênita e anquiloglossia.<sup>2,3,8</sup> O achado de sulcos labiais em um dos pais de uma criança afetada por uma fenda é fortemente sugestivo desta síndrome, com um risco de recorrência de 50%. Se os pais não são afetados e a história familiar é negativa, o risco empírico para um segundo filho é de 4%.<sup>34</sup> Os casos 11.00 e 10.02 possuem história familiar positiva para fendas orais, além de cosangüinidade parental no caso 10.02.

A Seqüência de Pierre-Robin é uma combinação de micrognatia, fenda palatina e glossoptose. Em nossa amostra, um caso (caso 9.02, **Apêndice 5**) apresentou estas características ao nascimento, entre outras anomalias associadas. Somente 26% das crianças com a Seqüência de Pierre-Robin têm outras malformações associadas, incluindo síndromes com padrões reconhecíveis ou não. Diferentes possibilidades etiológicas e patogênicas são discutidas. Alguns autores consideram a ausência ou o atraso do rebaixamento da língua embrionária como o evento patogênico primário. Outros sugerem que um distúrbio de crescimento afetando tanto a maxila quanto a mandíbula podem resultar diretamente em fenda palatina e micrognatia. A Seqüência de Pierre-Robin também pode resultar de uma hipoplasia mandibular intrínseca e falha da penetração do tecido de conexão através do palato. O oligoâmnio pode resultar em severa disrupção causando, além de uma redução de membros, uma contração mandibular extrínseca levando à seqüência. Finalmente a hipotonia neurogênica, quando ocorre antes do fechamento completo do palato, pode levar à Seqüência de Pierre-Robin.<sup>2,3,8</sup>

Em um caso que foi a óbito (caso 9.00, **Apêndice 5**) o cariótipo acusou 47 XY, + mar. Este é um cariótipo anormal e sugere que o cromossomo anormal, não identificado, possa ser resultado de translocação equilibrada em um dos progenitores, ou então, um marcador sem significado clínico. Foi sugerido o estudo citogenético dos pais, pois isso poderia ajudar a esclarecer a origem do cromossomo anômalo. O estudo citogenético dos pais deste probando não foi realizado.

Pacientes com fendas orais freqüentemente exibem outras anomalias associadas, embora as informações a respeito das incidências, nesta população, e o tipo de malformação associada variem consideravelmente entre diversos estudos.<sup>29,44,45</sup> Outras malformações são mais freqüentemente observadas em pacientes sem uma história familiar de fendas que em pacientes com algum parente afetado.<sup>2</sup> Casos familiares são geralmente de origem multifatorial enquanto polimalformados são geralmente casos isolados nas famílias.

A gravidade da fenda parece estar associada à um maior risco para outras malformações; desta forma uma fenda labial sem fenda palatina estará, provavelmente, menos acompanhada de outras anomalias que a fenda labial com fenda palatina ou a fenda palatina isolada. As fendas labiopalatinas bilaterais estão associadas às anomalias mais severas que as unilaterais.<sup>2,3,13,44</sup> Estudo de Milerad *et al.* (1997)<sup>29</sup> mostrou, em sua amostra, que 8% dos recém-nascidos com fenda labial apresentaram malformações associadas, em 22% dos recém-nascidos com fenda palatina haviam outras anomalias, enquanto que 28% dos casos de fenda labial com fenda palatina possuíam outras malformações. Ou, de outra maneira, das crianças



da amostra com malformações associadas, 12% eram casos de fenda labial, 41% eram casos de fenda palatina isolada e 47% eram aquelas com fenda labial e palatina.

A literatura diverge sobre qual tipo de malformação congênita é mais comumente associada às fendas orais.<sup>2,3,13,29,44</sup> Entre as anomalias citadas na literatura<sup>2,3,13,29,44</sup> estão: malformações do sistema esquelético e extremidades (frequentemente associadas a fenda labial com fenda palatina), malformações do sistema cardiovascular (CIA, CIV, PCA, transposição de grandes vasos, e outras), anomalias gastrointestinais (atresias do trato gastrointestinal) e urogenitais (hipospádia, por exemplo), esta última bastante associada à fenda palatina. Fendas labiais da linha média (FLM) têm uma alta associação com malformações do sistema nervoso central e é parte do complexo da Holoprosencefalia. São relatadas malformações craniofaciais (anofthalmia/microftalmia) e do sistema respiratório.<sup>2</sup>

A cardiopatia congênita é a mais comum malformação isolada associada a fendas orais e sua alta prevalência (16 vezes maior que na população geral) justifica o screening com a Ecocardiografia.<sup>13,29</sup> O espectro de cardiopatias encontradas nestes casos é amplo e os defeitos cardíacos mais comumente encontrados são a Comunicação Interatrial (CIA) e a Comunicação Interventricular (CIV).<sup>2</sup> Diversos trabalhos citados por Gorlin *et al.* (1990)<sup>2</sup> descreveram outras cardiopatias congênitas associadas: a atresia da valva pulmonar, estenose tricúspide, hipoplasia de VE, Tetralogia de Fallot, coarctação da aorta entre outras. Em alguns destes estudos observou-se a associação entre a seqüência de Pierre-Robin e a coarctação da aorta ou a Tetralogia de Fallot.<sup>2</sup> Na **Tabela 9** estão relacionadas as cardiopatias encontradas entre os nossos casos (casos 1.01, 8.01, 10.01, 11.02, 3.04, 6.04, 8.04 e 9.04, **Apêndice 5**), algumas delas em um mesmo paciente.

A alta presença de malformações associadas deve ser levada em consideração quando se discute a realização de procedimento cirúrgico dentro dos primeiros dias de vida, especialmente quando está presente uma cardiopatia congênita, devido a possibilidade de óbito anteriormente ao tratamento.<sup>2,29</sup>

## 5.5 Mortalidade

As crianças com malformações reparáveis, como os vários tipos de fendas orais, são frequentemente consideradas como tendo uma saúde e sobrevida normais na vida adulta.<sup>46</sup>

Em um estudo realizado por Christensen *et al.* (2004)<sup>46</sup> a sobrevivência de portadores de fendas orais foi avaliada em longo prazo. Eles excluíram crianças com outras anomalias para eliminar o efeito de malformações múltiplas sobre o aumento da mortalidade. Cerca de metade de todas as mortes foram atribuídas, em geral, às “fendas orais”, principalmente

quando ocorridas dentro do primeiro ano de vida. As verdadeiras causas de morte entre estes casos foram a prematuridade, pneumonia, broncopneumonia e complicações pós-operatórias. Entre outras causas de óbito figuram principalmente as doenças respiratórias, infecciosas e doenças do sistema nervoso central (epilepsia, por exemplo). Encontraram um ligeiro aumento, além do esperado, da incidência de mortes por câncer e eventos cardiovasculares tardios nos pacientes afetados.<sup>46</sup>

O aumento do risco de mortalidade entre os portadores de fendas orais isoladas, não somente no primeiro ano de vida, mas durante toda a infância e na maturidade pode ser explicada, também, pela presença de malformações menores associadas. Adultos com fendas labiais e palatinas têm um aumento na incidência de anomalias estruturais cerebrais e cerebelares associadas à deterioração cognitiva leve. Estas anomalias de linha média estão mais associadas à fenda palatina do que à fenda labial. Este achado é consistente com o risco maior de mortalidade precoce entre pacientes com fendas palatinas que entre aqueles com fendas labiais isoladas.<sup>46</sup>

Observou-se também um aumento no risco de mortalidade associada a todas as causas maiores de óbito, sugerindo que a causa do excesso de mortalidade nesses pacientes pode ser multifatorial.<sup>46</sup>

Neste trabalho, a mortalidade pós-natal entre os nativos portadores de fendas orais totalizou 11 casos (**Tabela 10**). A maior incidência de óbitos correu entre os casos de fenda labial e palatina (04 casos), seguido pelos casos de fenda palatina isolada (03 casos), sendo os outros 04 casos restantes os portadores de fenda labial isolada e fenda labial mediana. Este achado é semelhante ao de Christensen *et al.* (2004)<sup>46</sup> que encontraram um aumento significativo no risco de mortalidade entre os afetados por fenda labial e palatina e por fenda palatina isolada. Porém o mesmo não foi encontrado entre os afetados por fenda labial isolada.

A maioria dos óbitos correu nas primeiras 24 horas de vida (**Tabela 10**) devido a malformações múltiplas incompatíveis com a vida. Entre estes encontramos casos síndrômicos, cuja expectativa de vida não é longa e casos de anomalias múltiplas cujo diagnóstico síndrômico ficou sem definição.

A mortalidade infantil, no primeiro ano de vida, é de aproximadamente 89/1.000 nascidos vivos com fendas orais, comparada com uma taxa de 8/1.000 nativos na população geral. Este excesso de óbitos está relacionado a presença de outros defeitos congênitos.<sup>40</sup>

Em dois pacientes as causas dos óbitos foram outras não resultantes de malformações múltiplas. O caso 10.00 (**Apêndice 5**), um paciente portador de fenda labial e palatina

bilateral sem outras malformações associadas, foi a óbito devido a Broncopneumonia Bacteriana e Hepatite Peri-portal com 04 dias de vida. O caso 12.00 (**Apêndice 5**), cujo único achado anormal além de fenda palatina mediana foi a presença de artéria umbilical única, teve como causa de sua morte, com 15 horas de vida, a Doença da Membrana Hialina, uma complicação temida da prematuridade.

Durante o período de seguimento não foram registradas outras ocorrências de óbito. E devido ao curto período de seguimento de nossos pacientes, não foram excluídos os casos de malformações múltiplas na avaliação das causas de mortalidade. Reconhecemos que para uma avaliação mais apropriada desta variável, um tempo de seguimento maior seria o ideal.

A **Tabela 11** registra a realização de anatomo-patológico entre natimortos e óbitos pós-natais. Para 07 pacientes a autópsia foi solicitada, não a sendo para os outros 07 pacientes. O seu valor está no fato de que ela pode ajudar a esclarecer a causa do óbito ou verificar a presença de outras malformações internas. Em um caso (caso 9.04), a autópsia foi importante na determinação do diagnóstico da Síndrome de Meckel-Gruber. A maioria delas foi realizada na Maternidade do Hospital Universitário da UFSC após autorização dos pais, sendo que a Maternidade Carmela Dutra só a faz quando solicitado pelos pais da criança.

## 5.6 Desenvolvimento Neuropsicomotor (DNPM)

As fendas orais não-sindrômicas são anormalidades do desenvolvimento craniofacial que estão freqüentemente associadas com disfunção cognitiva. Nestes casos, a fenda é um defeito isolado, por isso, não faz parte de uma síndrome genética. Somado ao defeito facial, tem-se documentado pacientes com déficit cognitivo.<sup>47</sup>

Devido à íntima relação entre o desenvolvimento das estruturas faciais e o desenvolvimento cerebral, anomalias de desenvolvimento do cérebro podem acompanhar fendas orais. Tendo isto em mente, Nopoulos *et al.* (2001)<sup>47</sup> avaliaram, em pacientes com fendas orais, a presença de uma anomalia específica da linha média cerebral, o cavum do septo pelúcido (CSP) aumentado, que tem sido descrito em síndromes de desenvolvimento relacionadas à pobre função cognitiva. Os autores encontraram que, além dos indivíduos com fendas orais terem um aumento na incidência de CSP aumentado, a severidade desta anomalia estava diretamente relacionada à disfunção cognitiva; ou seja, quanto mais severa a anomalia, maior o déficit cognitivo.<sup>47</sup>

Embora uma função cognitiva prejudicada em crianças com fendas orais não-sindrômicas tenha sido documentada algumas vezes, essa era freqüentemente considerada como “secundária” a outros fatores como audição deficiente ou fatores psicológicos.

Evidências mais recentes sugerem que a disfunção cognitiva vista nesses pacientes está mais ligada a problemas primários do cérebro.<sup>47</sup>

Na casuística deste trabalho, até o final do período de seguimento, dois casos (4.02 e 11.02) foram documentados como apresentando Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor (RDNPM).

O paciente 4.02 (**Apêndice 5**) é um dos dois casos de Holoprosencefalia encontrados na amostra, cujo primeiro sinal de atraso no seu desenvolvimento foi detectado aos 5 meses de vida. A Holoprosencefalia, como dito anteriormente, é um defeito de desenvolvimento, geneticamente heterogêneo, em que o processo de clivagem na linha média do cérebro e estruturas faciais é defeituoso.<sup>43</sup> Além da fenda labial não foram encontradas outras malformações no referido paciente.

König *et al.* (2003),<sup>48</sup> em relato de caso, acompanharam, até a idade de 9 anos, o desenvolvimento de uma criança com os achados de holoprosencefalia, ectrodactilia e fenda labiopalatina bilateral. Ao final do período de seguimento, o exame mostrou uma criança em cadeira-de-rodas com tetraparesia e com retardo psicomotor severo entre outros achados.

Quanto ao caso 11.02 (**Apêndice 5**), discutido anteriormente e cujo exame citogenético revelou a presença de deleção do braço longo do cromossomo 15 diagnosticado com uma semana de vida, o retardo do desenvolvimento neuropsicomotor é severo, sendo este achado esperado em graus variáveis entre os pacientes portadores desta alteração.<sup>2</sup> Neste caso o segmento perdido na anomalia foi extenso.

## 5.7 Tratamento

O tratamento de uma fenda labial ou palatina requiere, entre outros, uma operação cirúrgica. Há uma variedade de técnicas cirúrgicas e tempos a serem obedecidos. Um protocolo cirúrgico deve satisfazer alguns, aparentemente contraditórios, requisitos.<sup>30,44,45,49</sup> São eles:<sup>44</sup>

1. Restauração de uma aparência normal em um tempo apropriado.
2. Restauração funcional do lábio e, particularmente, do palato para promover uma alimentação normal e produzir uma funcionabilidade adequada do palato permitindo o desenvolvimento normal da fala.
3. Crescimento e desenvolvimento facial ótimo para prevenir a deformidade associada a um crescimento prejudicado.

O reparo da fenda labial (queiloplastia) pode ser realizada em qualquer idade, porém a maioria dos cirurgiões concordam que os melhores resultados ocorrem quando a primeira

operação é realizada entre 2-3 e 6 meses de idade. Diretrizes úteis para um reparo seguro sob anestesia geral utilizam a regra dos 10: peso de 10 libras (1 libra = 0,454 kg), pelo menos 10 semanas de vida e hemoglobina de 10g/dl.<sup>30,49</sup>

Uma etapa preliminar ao reparo pode ser realizada: a adesão labial. A meta da adesão é converter uma fenda labial completa em uma fenda incompleta, permitindo que o reparo labial definitivo seja realizado com menos tensão.<sup>30,45,49</sup> Os seguintes critérios são utilizados para determinar se esta etapa é necessária:<sup>49</sup>

1. Fenda labiopalatina unilateral ampla onde o fechamento com o reparo convencional pode produzir tensão excessiva na incisão.

2. Fenda labial bilateral extensa e simétrica com uma pré-maxila muito protrusa.

3. Provocar simetria em uma fenda labial bilateral assimétrica.

A adesão labial, se indicada como procedimento inicial, pode ser realizada na idade de 2 a 4 semanas. Assim, o reparo definitivo segue aos 2 a 6 meses de vida permitindo a maturação da cicatriz.<sup>30,45,49</sup>

Em algumas ocasiões o manejo ortopédico pode ser necessário antes da queiloplastia como, por exemplo, quando há protrusão pré-maxilar extensa nos casos de fenda labial bilateral completa.<sup>30,45,49</sup>

Em nossa casuística, até o final do período de seguimento, 08 pacientes com fenda labial isolada submeteram-se ao tratamento cirúrgico, sendo que um deles necessitou de mais de 01 procedimento, totalizando 09 cirurgias (**Tabela 12**). Para a classificação quanto à faixa etária em que estas foram realizadas (**Tabela 13**), dividimos a amostra em 3 grupos: (1) idade até o máximo de 6 meses; (2) entre 6 meses e no máximo 1 ano e (3) acima de 1 ano de idade. Sete cirurgias ocorreram até os 6 meses de idade e 02 cirurgias foram realizadas entre os 6 meses e 1 ano de vida.

As complicações agudas do reparo da fenda labial são raras. Entre as possíveis complicações precoces podemos citar o sangramento e infecção da ferida operatória, que ocorrem em 1% a 2% dos casos. A deiscência da sutura varia de 1% a 7% e é mais frequente nos casos de fenda labial bilateral. Esta pode ser em decorrência do excesso de tensão no reparo. Também pode ocorrer obstrução nasal resultante da manipulação cirúrgica e conseqüente formação de imediato edema pós-operatório.<sup>45</sup> Entre os pacientes da amostra deste trabalho não houve relato de complicações deste tipo. As complicações tardias incluem as deformidades do lábio (irregularidade da borda vermelha do lábio, deformidade muscular) e do nariz.<sup>45</sup>

Historicamente, o tempo exato para o fechamento de uma fenda palatina tem sido controverso. De muitas variáveis que influenciam o resultado após a palatoplastia, as duas mais importantes são, provavelmente, a época e a técnica utilizada.<sup>30,44,45,49</sup> Não é objetivo deste trabalho discutir as várias técnicas disponíveis, pois para fins de seguimento nos interessa apenas se a cirurgia foi realizada e, caso tenha sido, a idade em que ela ocorreu.

De todas as potenciais deteriorações associadas à fenda palatina, nenhuma tem maior importância que a disfunção velofaríngea. Uma disfunção persistente após o reparo da fenda palatina caracteriza-se por ressonância hipernasal e escape aéreo nasal. Uma disfunção significativa pode estar associada com o desenvolvimento de erros compensatórios na articulação das palavras, implicando na inteligibilidade da fala. A meta legítima do reparo da fenda palatina é uma função velofaríngea normal.<sup>30,45,49</sup>

O desejo de facilitar a competência velofaríngea, para o desenvolvimento adequado da fala, favorece uma palatoplastia precoce; enquanto que, uma possível influência negativa no crescimento maxilofacial e oclusão dentária favorece um procedimento cirúrgico mais tardio. Ou seja, os melhores resultados para a fala são obtidos quando o palato é reparado antes do desenvolvimento de uma fala articulada e compreensível.<sup>30,44,45,49</sup>

Em geral, os protocolos para o tratamento da fenda palatina avaliam os efeitos do reparo precoce na linguagem com os riscos potenciais para o crescimento maxilar. Algumas características anatômicas devem ser consideradas na avaliação do paciente: como a extensão da fenda, a largura entre os alvéolos e os processos palatinos laterais, posição do segmento pré-maxilar e nos casos de fenda bilateral, o tamanho, posição e grau de protrusão da pré-maxila.<sup>30,44,45,49</sup> Considera-se o exame do paciente e estes fatores para a cirurgia de uma fenda palatina completa ou incompleta entre 9-12 e 18 meses de idade.<sup>30,45,49</sup>

A **Tabela 12** mostra que, entre os pacientes com fenda palatina isolada, 03 realizaram palatoplastia, totalizando 03 procedimentos cirúrgicos. Entre os casos de fenda labial e palatina, 16 pacientes foram submetidos a queiloplastia e/ou palatoplastia em um total de 26 cirurgias realizadas.

Todos os casos de fenda palatina isolada foram operados com mais de 1 ano de idade (**Tabela 13**). Entre os pacientes com fenda labial e palatina, 17 procedimentos cirúrgicos foram realizados com no máximo 6 meses de vida (todos foram queiloplastia), 04 cirurgias (03 para a FL e 01 para a FP) foram entre 6 meses e 1 ano e 05 cirurgias (palatoplastias) ocorreram com mais de 1 ano de idade (**Tabela 13**).

Possíveis complicações da palatoplastia são as fístulas (com incidência variando de 0% a 34%) e, como discutido anteriormente, distúrbios do crescimento facial. Uma fístula

pode resultar em sintomas de escape de ar nasal audível durante a fala e a percepção de hipernasalidade. Também pode ocasionar regurgitação de sólidos ou líquidos para a cavidade nasal.<sup>45</sup> Em alguns pacientes observamos relato de complicações, como a hipernasalidade da fala independente do surgimento de fístula, sendo realizado acompanhamento fonaudiológico.

O Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP), Bauru-SP, centro especializado em reabilitação do fissurado recomenda, de uma maneira geral, o fechamento do lábio até 1 ano de idade e do palato antes dos 2 anos. Para os casos cujo acompanhamento iniciou-se precocemente, o fechamento labial tem sido indicado a partir do 3º mês de vida e a palatoplastia em aproximadamente 1 ano de idade.<sup>9</sup>

Para Townsend *et al.* (2005)<sup>50</sup> a recomendação geral é semelhante, ou seja, queiloplastia aos 3 meses e palatoplastia antes dos 12 meses de idade, aproximadamente. Crianças com fenda palatina possuem, freqüentemente, disfunção da tuba de Eustáquio; desta forma recomenda-se a colocação de tubos de miringotomia para prevenir otite média recorrente e preservar a audição.<sup>50</sup>

## 6 CONCLUSÕES

1. Na Maternidade Carmela Dutra e HU-UFSC, durante o período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004, nasceram 29.310 crianças; destas 51 apresentavam fendas orais. Dos 51 recém-nascidos com fendas orais, 03 eram natimortos e 48 nativos, dos quais 11 foram a óbito durante o período neonatal. Dos 32 pacientes cujo seguimento foi possível, 02 apresentaram Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor. Os diagnósticos sindrômicos foram descritos conforme os achados de exame físico e estudo citogenético, quando indicado.

2. Os tipos de fendas orais encontrados, de acordo com o exame físico, foram: fenda labial com ou sem fenda palatina, fenda labial mediana associada à fenda palatina e fenda palatina isolada. Como parte de um quadro sindrômico, as fendas orais estavam presentes nos seguintes diagnósticos: Síndromes de Larsen, Meckel-Gruber, Van der Woude, Sequência de Pierre-Robin, na Holoprosencefalia, nas Trissomias do 13 e 18, na Síndrome del(15q-), no caso cujo cariótipo foi 47XY,+ mar e em 09 polimalformados.

3. No período abrangido por este estudo, as frequências encontradas para as fendas orais foram: 12,62/10.000 para os casos de fenda labial com ou sem fenda palatina e 4,78/10.000 para a fenda palatina isolada. Estas taxas são superiores àquelas esperadas, no Brasil, pelo ECLAMC, porém não foram estatisticamente significativas.

4. Na casuística deste estudo, 27 pacientes realizaram tratamento cirúrgico, dos quais 12 ainda farão cirurgias complementares. Cinco pacientes com fenda palatina ainda aguardam tratamento cirúrgico. A idade da primeira cirurgia variou de 01 mês a 02 anos e 09 meses de vida.



## REFERÊNCIAS

1. ICBDMs. Annual report. Italy: International Centre for Birth Defects; 2004.
2. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the head and neck. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1990.
3. Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM. Human malformations and related anomalies. New York: Oxford University Press; 1993.
4. Moore KL, Persaud TNV. Embriologia clínica. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora; 2004.
5. Cochard LR. Atlas de Embriologia Humana de Netter. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2003.
6. Wong FK, Hägg U. An update on the aetiology of orofacial clefts. Hong Kong Med J. 2004 October; 10 (5): 331-336.
7. Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. Clin Genet. 2002 February 07; 61: 248-256.
8. Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1997.
9. Monteiro LCS. Fissuras labiopalatais. In: Maksoud JG. Cirurgia Pediátrica. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2003. p. 387-405.
10. Schutte BC, Murray JC. The many faces and factors of orofacial clefts. Hum Mol Genet. 1999 June 28; 8 (10): 1853-9.
11. Van Rooij IALM, Swinkels DW, Blom HJ, Merkus HMWM, Theunissen RPMS. Vitamin and homocysteine status of mothers and infants and the risk of nonsyndromic orofacial clefts. Am J Obstet Gynecol. 2003 October; 189 (4): 1155-1160.
12. Marçano ACB, Doudney K, Braybrook C, Squires R, Patton MA, Lees MM, et al. TBX22 mutations are a frequent cause of cleft palate. J Med Genet. 2004; 41: 68-74.
13. Houdayer CL, Bahuau M. Orofacial cleft defects: inference from nature and nurture. Ann Génét. 1998 June 10; 41 (2): 89-117.
14. Suzuki K, Hu D, Bustos T, Zlotogora J, Richieri-Costa A, Helms JA, et al. Mutations of PVRL1, encoding a cell-cell adhesion molecule/herpesvirus receptor, in cleft lip/palate-ectodermal dysplasia. Nat Genet. 2000 June 28; 25: 427-430.

15. Zuccherro TM, Cooper ME, Maher BS, Daack-Hirsch S, Nepomuceno B, Ribeiro L, et al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. *N Engl J Med*. 2004 August 19; 351 (8): 769-780.
16. Kondo S, Schuttel BC, Richardson RJ, Bjork BC, Knight AS, Watanabel Y, et al. Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nat Genet*. 2002 September 03; 32: 285-289.
17. Barrow LL, van Bokhoven H, Daack-Hirsch S, Andersen T, van Beersum SEC, Gorlin R, et al. Analysis of the p63 gene in classical EEC syndrome, related syndromes, and non-syndromes orofacial clefts. *J Med Genet*. 2002 March 27; 39: 559-566.
18. Hibbert SA, Field JK. Molecular basis of familial cleft lip and palate. *Oral Dis*. 1996 July 03; 2: 238-241.
19. Pezzetti F, Scapoli L, Martinelli M, Carinci F, Bodo M, Carinci P, et al. A locus in 2p13-p14 (OFC2), in addition to that mapped in 6p23, is involved in nonsyndromic familial orofacial cleft malformation. *Genomics*. 1998 February 16; 50: 299-305.
20. Jezewski PA, Vieira AR, Nishimura C, Ludwig B, Johnson M, O'Brien SE, et al. Complete sequencing shows a role for MSX1 in non-syndromic cleft lip and palate. *J Med Genet*. 2003 March 17; 40: 399-407.
21. Vieira AR, Orioli IM, Castilla EE, Cooper ME, Marazita ML, Murray JC. MSX1 and TGFB3 contribute to clefting in South América. *J Dent Res*. 2003 January 29; 82 (4): 289-292.
22. Ito Y, Yeo JY, Chytil A, Han J, Bringas Jr P, Nakajima A, et al. Conditional inactivation of Tgfb2 in cranial neural crest causes cleft palate and calvaria defects. *Dev Dis*. 2003 July 07; 130 (21): 5269-5280.
23. FitzPatrick DR, Carr IM, McLaren L, Leek JP, Wightman P, Williamson K, et al. Identification of SATB2 as the cleft palate gene on 2q32-q33. *Hum Mol Genet*. 2003 July 16; 12 (19): 2491-2501.
24. Chung KC, Kowalski CP, Kim HM, Buchman SR. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. *Plast Reconstr Surg*. 2000 February; 105 (2): 485-491.
25. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004 March; 82 (3): 213-218.
26. Van Rooij IALM, Wegerif MJM, Roelofs HMJ, Peters WHM, Kuijpers-Jagtman AM, Zielhuis GA, et al. Smoking, genetic polymorphisms in biotransformation enzymes, and nonsyndromic oral clefting: a gene-environment interaction. *Epidemiol*. 2001 September; 12 (5): 502-507.
27. Bender PL. Genetics of cleft lip and palate. *J Pediatr Nurs*. 2000 August; 15 (4): 242-249.

28. Czeizel AE, Tímár L, Sárközi A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. *Pediatrics*. 1999 December; 104 (6): 1-7.
29. Milerad J, Larson O, Hagberg C, Ideberg M. Associated malformations in infants with cleft lip and palate: a prospective, population-based study. *Pediatrics*. 1997 August; 100 (2): 180-186.
30. Kirschner RE, LaRossa D. Cleft lip and palate. *Otolaryngol Clin N Am*. 2000 December; 33 (6): 1191-1215.
31. Manual operacional ECLAMC. Rio de Janeiro: ECLAMC; 2002.
32. López-Camelo JS, Paz JE. Métodos para la monitorización de frecuencias de malformaciones. In: Documento Final XVI ECLAMC. Montevideo: Intergraf; 1984. p.23-24.
33. Documento Final do XXXVI ECLAMC 2004. Angra dos Reis: ECLAMC; 2004.
34. Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton ME. Cleft lip and palate. In: Medina M, editor. *Fetology: diagnosis & management of the fetal patient*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 200-207.
35. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. *Genética médica*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
36. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genética médica*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993.
37. Bille C, Skytthe A, Vach W, Knudsen LB, Andersen AMN, Murray JC, et al. Parent's age and the risk of oral clefts. *Epidemiol*. 2005 May; 16 (3): 311-316.
38. World Health Organization. *World atlas of birth defects*. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: World Health Organization; 2003.
39. EUROCAT-European Surveillance of Congenital Anomalies [homepage da internet]. Ulster: EUROCAT-European concerted action on congenital anomalies and twins, [atualizada em 2005 Oct 7; acesso em 2006 Feb 12]. Disponível em: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/>.
40. Martin WL, Gornall P, Kilby MD. Cleft lip and palate. *Fetal Matern Med Rev*. 1999; 11: 91-104.
41. Wayne C, Cook K, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan MC. Sensitivity and accuracy of routine antenatal ultrasound screening for isolated facial clefts. *Br J Radiol*. 2002; 75: 584-589.
42. Carey JC. Clinical genetics and dysmorphology. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister GE, Siegel NJ. *Rudolph's pediatrics*. 21ª ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 732-742.

43. Fernandez BA, Siegel-Bartelt J, Herbrick J-AS, Teshima I, Scherer SW. Holoprosencephaly and cleidocranial dysplasia in a patient due to two position-effect mutations: case report and review of the literature. *Clin Genet*. 2005 Jul 04; 68: 349-359.
44. Hodgkinson PD, Brown S, Duncan D, Grant C, McNaughton A, Thomas P, et al. Management of children with cleft lip and palate: a review describing the application of multidisciplinary team working in this condition based upon the experiences of a regional cleft lip and palate centre in the United Kingdom. *Fetal and maternal medicine review*. 2005 Feb; 16 (1): 1-27.
45. Kane AA. Cleft lip and cleft palate. In: Oldham KT, Colombani PM, Foglia RP, Skinner MA, editors. *Principles and practice of pediatric surgery*. 1<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 840-849.
46. Christensen K, Juel K, Herskind AM, Murray JC. Long term follow up study of survival associated with cleft lip and palate at birth. *BMJ*. 2004 Jun 12; 328 (7453): 1405-1408.
47. Nopoulos P, Berg S, VanDermark D, Richman L, Canady J, Andreasen NC. Increased incidence of a midline brain anomaly in patients with nonsyndromic clefts of the lip and/or palate. *J Neuroimaging*. 2001 May 16; 11: 418-424.
48. König R, Beeg T, Tariverdian G, Scheffer H, Bitter K. Holopresencephaly, bilateral cleft lip and palate and ectrodactyly: another case and follow up. *Clin Dysmorphol*. 2003 Oct; 12 (4): 221-225.
49. Dyleski RA, Crockett DM, Seibert RW. Cleft lip and palate: evaluation and treatment of the primary deformity. In: Bailey BJ, Healy GB, Johnson JT, Jackler RK, Calhoun KH, Pillsbury HC, et al., editors. *Head & Neck Surgery – Otolaryngology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 962-977.
50. Townsend CM, Beauchanp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston Tratado de cirurgia*. 17<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de novembro de 2005.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1

### PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO DO ECLAMC

<b>NOME=</b> _____															<b>E C L A M C</b>																																																																																																																																																																																										
<b>RESIDÊNCIA=</b> rua _____ bairro: _____															<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> </div> <div> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> </div> <div> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> </div> </div>																																																																																																																																																																																										
<b>telefone:</b> _____															<b>HOSPITAL</b> _____ <b>DIA</b> _____ <b>MÊS</b> _____ <b>ANO</b> _____																																																																																																																																																																																										
<input type="checkbox"/> Malformado <input type="checkbox"/> Controle seguinte <input type="checkbox"/> Controle não seguinte DE															<b>Nº Pront.</b> _____ <b>Dr.</b> _____																																																																																																																																																																																										
<b>MALFORMAÇÕES</b>															<b>PESO</b> _____ <b>g</b> <b>GESTA</b> _____																																																																																																																																																																																										
															<input type="checkbox"/> <b>PIG</b> <input type="checkbox"/> <b>AIG</b> <input type="checkbox"/> <b>GIG</b> <b>IDADE GESTAC</b> _____ <b>semanas</b>																																																																																																																																																																																										
															<b>NASCIDO</b> <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> aborto <b>SEXO</b> <input type="checkbox"/> masc <input type="checkbox"/> femin <input type="checkbox"/> intersexo																																																																																																																																																																																										
															<b>ALTA</b> <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> sem alta <b>Idade</b> _____ <b>dias</b> <b>APRESEN</b> <input type="checkbox"/> cefal <input type="checkbox"/> podal <input type="checkbox"/> outra <b>PARTO</b> <input type="checkbox"/> espon <input type="checkbox"/> vacum <input type="checkbox"/> forc <input type="checkbox"/> cesárea <b>GEMELAR</b> <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim																																																																																																																																																																																										
<b>EVIDÊNCIAS</b>															<b>IRMAO GEMEO NAO MALFORMADO</b>																																																																																																																																																																																										
<input type="checkbox"/> Clínica <input type="checkbox"/> Radiológica <input type="checkbox"/> Cirúrgica <input type="checkbox"/> Autópsia <input type="checkbox"/> US. Pré-natal <input type="checkbox"/> US. Pós-natal <input type="checkbox"/> Ecocardio <input type="checkbox"/> Citogenet															<b>ORDEM</b> <input type="checkbox"/> 1º <input type="checkbox"/> 2º <input type="checkbox"/> outra <b>NASCIDO</b> <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> ou AE <b>ALTA</b> <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> NE <b>SEXO</b> <input type="checkbox"/> masc <input type="checkbox"/> femi <input type="checkbox"/> NE <b>APRES</b> <input type="checkbox"/> cefal <input type="checkbox"/> podal <input type="checkbox"/> outra <b>PARTO</b> <input type="checkbox"/> desp <input type="checkbox"/> vac <input type="checkbox"/> forc <input type="checkbox"/> cesar <b>PESO=</b> _____																																																																																																																																																																																										
<b>IDADE DE DIAGNOSTICO</b>															<b>DEIXE EM BRANCO</b>																																																																																																																																																																																										
<input type="checkbox"/> PRÉ-NATAL <input type="checkbox"/> NATAL (1º dia) <input type="checkbox"/> PÓS-NATAL: _____															<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> SR <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> SM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Marcar: (Dias) (Meses) (Anos) <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> SO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																																																																																																																																																																																										
<b>CONSULTAS PRÉ-NATAIS</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim															<b>ÚLTIMA MENSTRUÇÃO</b> dia _____ mês _____ ano _____																																																																																																																																																																																										
<b>NÚMERO</b> _____ <b>De:</b> _____ <b>a:</b> _____ <b>semanas</b> <b>LUGAR</b> <input type="checkbox"/> Aqui <input type="checkbox"/> Outro: _____ <b>US</b> <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <b>Data 1ª US</b> ____/____/____ <b>Nº total de US:</b> _____ <b>OUTROS (Especificar):</b> _____ <b>RESULTADOS:</b> _____															<b>PLACENTA : PESO</b> _____ <b>An:</b> _____																																																																																																																																																																																										
<b>DEIXE EM BRANCO</b> SF <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim															<b>GRUPOS SANGÜÍNEOS</b>																																																																																																																																																																																										
<b>ANTECEDENTES DA GRAVIDEZ</b>															<b>CORDÃO</b> <b>Nº</b>																																																																																																																																																																																										
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>NAO</th> <th>SIM</th> <th>ESPECIFICAÇÕES</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMUNIZAÇÕES</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SINAIS E SINTOMAS</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>DOENÇAS AGUDAS</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>DOENÇAS CRÔNICAS</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FATORES FÍSICOS</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MEDICAMENTOS</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>3</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>METRRORRAGIA</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FUMA</td> <td></td> <td></td> <td>Nº médio de cigarros diários</td> </tr> <tr> <td>BEBE</td> <td></td> <td></td> <td>SE EMBRIAGOUEU   <input type="checkbox"/> nunca   <input type="checkbox"/> ocasional   <input type="checkbox"/> freqüentemente  ALCOLISMO SEVERO   <input type="checkbox"/> não   <input type="checkbox"/> sim </td> </tr> <tr> <td>DROGA: cocaína, etc</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> </div> <div style="flex: 1;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> <th>11</th> <th>12</th> <th>13</th> <th>14</th> <th>15</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gestação</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Produto NV NM AE</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Sexo   M   F   I</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Dia de nascimento</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Mês de nascimento</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Ano de nascimento</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </tbody> </table> </div> </div>																NAO	SIM	ESPECIFICAÇÕES	IMUNIZAÇÕES				SINAIS E SINTOMAS				DOENÇAS AGUDAS			1				2	DOENÇAS CRÔNICAS				FATORES FÍSICOS				MEDICAMENTOS			1				2				3				4	METRRORRAGIA				FUMA			Nº médio de cigarros diários	BEBE			SE EMBRIAGOUEU <input type="checkbox"/> nunca <input type="checkbox"/> ocasional <input type="checkbox"/> freqüentemente ALCOLISMO SEVERO <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim	DROGA: cocaína, etc					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Gestação																Produto NV NM AE																Sexo   M   F   I																Dia de nascimento																Mês de nascimento																Ano de nascimento																<b>TRIMESTRE</b>														
	NAO	SIM	ESPECIFICAÇÕES																																																																																																																																																																																																						
IMUNIZAÇÕES																																																																																																																																																																																																									
SINAIS E SINTOMAS																																																																																																																																																																																																									
DOENÇAS AGUDAS			1																																																																																																																																																																																																						
			2																																																																																																																																																																																																						
DOENÇAS CRÔNICAS																																																																																																																																																																																																									
FATORES FÍSICOS																																																																																																																																																																																																									
MEDICAMENTOS			1																																																																																																																																																																																																						
			2																																																																																																																																																																																																						
			3																																																																																																																																																																																																						
			4																																																																																																																																																																																																						
METRRORRAGIA																																																																																																																																																																																																									
FUMA			Nº médio de cigarros diários																																																																																																																																																																																																						
BEBE			SE EMBRIAGOUEU <input type="checkbox"/> nunca <input type="checkbox"/> ocasional <input type="checkbox"/> freqüentemente ALCOLISMO SEVERO <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim																																																																																																																																																																																																						
DROGA: cocaína, etc																																																																																																																																																																																																									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15																																																																																																																																																																																										
Gestação																																																																																																																																																																																																									
Produto NV NM AE																																																																																																																																																																																																									
Sexo   M   F   I																																																																																																																																																																																																									
Dia de nascimento																																																																																																																																																																																																									
Mês de nascimento																																																																																																																																																																																																									
Ano de nascimento																																																																																																																																																																																																									
<b>MAE PAI</b>															<b>MAE PAI</b>																																																																																																																																																																																										
<b>MAE</b>															<b>MAE</b>																																																																																																																																																																																										
<b>PAI</b>															<b>PAI</b>																																																																																																																																																																																										
<b>MALFORMADOS NA FAMILIA</b> <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <b>CONSANGUINIDADE PARENTAL</b> <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO															<b>SÃO TODOS FILHOS DO MESMO PAI?</b> <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO= Especifique com ▼ no quadro																																																																																																																																																																																										
<b>DATA DE INICIO DE CONVIVENCIA</b> dia/mês/ano   ____/____/____															<b>CONCEBE FÁCIL</b> <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO= _____ <input type="checkbox"/> FEZ ESTUDOS <input type="checkbox"/> FEZ TRATAMENTOS																																																																																																																																																																																										
<b>ESCOLARIDADE</b>															<b>Ocupação</b>																																																																																																																																																																																										
NAO: Não lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Do lar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> NAO: Sim lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Desocupado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prim. Incomp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope. não qualif <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prim. Comp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope. qualificado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Secund. Inco <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope. independ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Secund. Com <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Empregado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Univ. Incomp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Patrão <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Univ. Comp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prof./Execut <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>															NAO: Não lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Do lar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> NAO: Sim lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Desocupado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prim. Incomp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope. não qualif <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prim. Comp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope. qualificado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																																																																																																																																																																																										

**ANEXO 2**  
**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PROJETO**  
**(PARECER CONSUBSTANCIADO Nº 140/2004)**

**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eliana Ternes Pereira, professora titular do Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, telefone: 3331 9154.

**TÍTULO: “Estudo Epidemiológico, Clínico, Citogenético e Molecular de Malformações Congênitas.”**

Eu, \_\_\_\_\_ confirmo que fui informado(a) sobre os interesses desta pesquisa e entendi que:

1. Este é um estudo sobre “MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS” (defeitos do corpo que já existem quando as crianças nascem) no Hospital Universitário da UFSC e na Maternidade Carmela Dutra, em Florianópolis. Os defeitos congênitos podem trazer problemas de saúde no desenvolvimento da pessoa e podem prejudicar nas atividades físicas e na inteligência. Os objetivos deste estudo são conhecer a frequência das malformações congênitas, pesquisar as causas desses defeitos, os melhores meios de orientação aos pacientes ou seus pais sobre a causa e o melhor tratamento para o problema identificado.
2. Pode ser necessário realizar exames de sangue, exames de RX ou outros exames importantes para o diagnóstico da pessoa com a doença na família para auxiliar no estudo do diagnóstico.
3. Poderá ser realizada fotografia da pessoa com a doença na família para auxiliar no estudo do diagnóstico.
4. Os resultados do estudo poderão ser divulgados em trabalhos científicos do meio científico sem que meu nome ou de meus filhos apareçam ou que nossa identidade seja reconhecida.
5. Minha participação é inteiramente voluntária e não é, de forma alguma, condição para que eu ou meus filhos possamos receber tratamento médico no hospital. Poderei, a qualquer momento, desistir do estudo.
6. Talvez eu ou meus filhos não tenhamos benefícios diretos imediatos caso participemos desse estudo. Entretanto, todos os novos conhecimentos obtidos a partir da data do início, serão informados para a família a qualquer momento, salvo impedimentos involuntários.
7. Os riscos deste estudo são os mesmos que ocorrem nos exames que normalmente o médico usa para o diagnóstico da maioria das doenças.
8. Não serei remunerado para participar deste estudo.
9. Se eu tiver mais dúvidas, eu posso telefonar diretamente para a Dra. Eliana Ternes Pereira, no telefone 3331 9154, durante qualquer fase do estudo.
10. Eu concordo em participar deste estudo.



Participante (paciente com mais de 21 anos):

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Mãe de paciente com menos de 21 anos:

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Pai de paciente com menos de 21 anos:

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

**ANEXO 3**  
**PARECER DO CONEP E CEP SH**









## ANEXO 4

### MODELO DE DESCRIÇÃO DAS FENDAS ORAIS CONFORME O MANUAL OPERACIONAL DO ECLAMC

#### 5.2.11. LABIO LEPORINO Y/O PALADAR HENDIDO

Se utiliza la fórmula descriptiva de Kilner, que permite especificar muchos detalles con un mínimo de esfuerzo. Contiene los siguientes elementos:

**Areas:** Son 4: LABIO, ENCIA, PALADAR BLANDO, PALADAR OSEO, separadas con barras verticales.

**Lado:** DER (derecho) e IZQ (izquierdo) son considerados dentro de cada una de las 4 áreas.

Ambos lados son especificados, estén afectados o no, dentro de cada área, respetando el orden de especificar primero el lado DER y después el IZQ.

Para especificar una fisura MEDIAL, sólo ella figura dentro del área correspondiente. De tal modo, toda área que contiene una única especificación, corresponde, necesariamente, a una fisura medial.

LABIO		ENCIA		PALADAR ÓSEO		PALADAR BLANDO	
DER	IZQ	DER	IZQ	DER	IZQ	DER	IZQ

**Extensión:** La extensión de la fisura se expresa para cada lado y para cada área, en tercios, de acuerdo con la siguiente guía:

**Labio**      0/0 No hay fisura  
               1/3 La fisura no pasa del reborde mucosocutáneo  
               2/3 La fisura pasa del reborde mucosocutáneo  
               3/3 La fisura penetra en la narina

**Encía**      0/0 No hay fisura  
               1/3 La fisura afecta a menos de la mitad del espesor del reborde alveolar  
               2/3 La fisura afecta a más de la mitad del espesor del reborde alveolar y es incompleta  
               3/3 Fisura completa que quiebra el arco maxilar y produce su dislocación

**Paladar Oseo**    0/0 No hay fisura  
                       1/3, 2/3, 3/3 Según la proporción fisurada del paladar óseo

**Paladar Blando** Igual criterio que el indicado para el paladar óseo.

**E C L A M C**

**INFORME MENSAL DE NASCIMENTOS**

**HOSPITAL**

**MES**

**ANO**

**Dr.** \_\_\_\_\_

		NATIVOS	NATIMORTOS
SEXO	MASCULINO		
	FEMININO		
	INTERSEXO		
	NÃO ESPECIF.		
	TOTAL		

	< 500	500-1000	1001-1500
PESAGEM	1501-2000		
	2001-2500		
	2501-3000		
	3001-3500		
	3501-4000		
	4001-4500		
	4501-5000		
	5001- +		
	NÃO ESPECIF.		
	TOTAL		

	NATIVOS	NATIMORTOS
ALTA VIVO		
ALTA MORTO		
SEM ALTA		
TOTAL		

	AUTOPSIAS	MALFORMADOS
G		
R		
A		
V		
I		
D		
A		

	≤ 14	15-19	20-24
IDADE	25-29		
	30-34		
	35-39		
	40-44		
	45- +		
	NÃO ESPECIF.		
	TOTAL		

	RN GEMEOS	Pares Masc/Masc	Pares Fem/Fem
GÊMEOS	Outros pares		
	TRIPLÓS		
	QUADRUPLOS		
	QUINTUPLOS		
	ESPECIFIQUE OS ABAIXO POR TIPO DE PARES		



**ANEXO 6**  
**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO SUBPROJETO**  
**(PARECER CONSUBSTANCIADO Nº 002/2006)**

**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Pesquisadora: Julianna Moura Castro da Silveira, acadêmica 11ª fase do Curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.

Orientadora: Profª. Drª. Eliana Ternes Pereira, professora titular do Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, telefone: 3331 9154.

Co-Orientador: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereira.

**TÍTULO: “Estudo Clínico e Tratamento Cirúrgico de Pacientes com Fendas Orais em Florianópolis no Período de 2000 a 2004.”**

Eu, \_\_\_\_\_ confirmo que fui informado(a) sobre os interesses desta pesquisa e entendi que:

1. Este é um estudo sobre a “Evolução clínica de recém-nascidos portadores de fendas labiopalatinas” na Maternidade Carmela Dutra, no Hospital Universitário da UFSC e no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), em Florianópolis. As fendas labiopalatinas podem ser causadas por fatores genéticos ou ambientais. O objetivo deste estudo é acompanhar a evolução clínica do(a) meu filho(a), realização ou não do tratamento cirúrgico. Entendo que a minha participação é voluntária e terá importância para o planejamento em Saúde Pública na organização de serviços especializados e programas de prevenção.
2. Os resultados do estudo poderão ser divulgados em trabalhos científicos do meio científico sem que meu nome ou de membros de minha família apareçam ou que outros dados da nossa identidade seja reconhecida.
3. Minha participação é inteiramente voluntária e não é, de forma alguma, condição para que eu ou minha família possamos receber tratamento médico neste hospital. Poderei, a qualquer momento, desistir do estudo.
4. Talvez eu ou minha família não tenhamos benefícios diretos imediatos caso participemos desse estudo. Entretanto, todos os novos conhecimentos obtidos a partir da data do início, serão informados para a família a qualquer momento, salvo impedimentos involuntários.
5. Não serei remunerado para participar deste estudo.
6. Se eu tiver mais dúvidas, eu posso telefonar diretamente para a Dra. Eliana Ternes Pereira, no telefone 3331 9154, durante qualquer fase do estudo.
7. Eu concordo em participar deste estudo.

Mãe de paciente com menos de 21 anos:

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Pai de paciente com menos de 21 anos:

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

**ANEXO 7**  
**PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO**  
**HLJG**





**ANEXO 8**  
**DISTRIBUIÇÃO DE POISSON**  
*(Barreiras e significância para X conhecendo  $\lambda$ )*

$\lambda$	$2\alpha \leq 0,05$	$2\alpha \leq 0,01$	$\lambda$	$2\alpha \leq 0,05$	$2\alpha \leq 0,01$
0	-	-	50	36-65	32-70
1	-.4	-.5	51	36-66	33-71
2	-.6	-.7	52	37-68	33-72
3	-.8	-.9	53	38-69	34-74
4	0-9	-.11	54	39-70	35-75
5	0-11	-.13	55	40-71	36-76
6	1-12	0-14	56	41-72	37-77
7	1-14	0-16	57	42-73	38-78
8	2-15	1-17	58	43-74	38-80
9	3-16	1-19	59	43-76	39-81
10	3-18	2-20	60	44-77	40-82
11	4-19	3-21	61	45-78	41-83
12	5-20	3-23	62	46-79	42-84
13	5-21	4-24	63	47-80	43-85
14	6-23	4-25	64	48-81	43-86
15	7-24	5-27	65	49-82	44-88
16	8-25	6-28	66	50-83	45-89
17	8-27	6-29	67	50-84	46-90
18	9-28	7-31	68	51-86	47-91
19	10-29	8-32	69	52-87	48-92
20	11-30	9-33	70	53-88	48-93
21	12-31	9-35	71	54-89	49-95
22	12-33	10-36	72	55-90	50-96
23	13-34	11-37	73	56-91	51-97
24	14-35	11-39	74	57-92	52-98
25	15-36	12-40	75	58-93	53-99
26	16-37	13-41	76	58-95	54-101
27	16-39	14-42	77	59-96	54-102
28	17-40	14-44	78	60-97	55-103
29	18-41	15-45	79	61-98	56-104
30	19-42	16-46	80	62-99	57-105
31	20-43	17-47	81	63-100	58-106
32	20-45	17-48	82	64-101	59-107
33	21-46	18-50	83	65-102	60-109
34	22-47	19-51	84	66-103	60-110
35	23-48	20-52	85	66-105	61-111
36	24-49	21-53	86	67-106	62-112
37	25-50	21-55	87	68-107	63-113
38	25-52	22-56	88	69-108	64-114
39	26-53	23-57	89	70-109	65-115
40	27-54	24-58	90	71-110	66-117
41	28-55	24-59	91	72-111	66-118
42	29-56	25-61	92	73-112	67-119
43	30-57	26-62	93	74-113	68-120
44	30-58	27-63	94	74-114	69-121
45	31-60	28-64	95	75-116	70-122
46	32-61	29-65	96	76-117	71-123
47	33-62	29-67	97	77-118	72-125
48	34-63	30-68	98	78-119	72-126
49	35-64	31-69	99	79-120	73-127
50	36-65	32-70	100	80-121	74-128

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE 1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
NÚCLEO DE GENÉTICA CLÍNICA  
Campus Universitário – Trindade – Florianópolis – Santa Catarina – Brasil  
CEP 88040-970 – Cx Postal: 5199 – Fone: PABX (048) 3331 9154 Fax: 3234 5644

**SUBPROJETO DE PESQUISA: “ESTUDO CLÍNICO E TRATAMENTO CIRÚRGICO DE PACIENTES COM FENDAS ORAIS EM FLORIANÓPOLIS NO PERÍODO DE 2000 A 2004.”**

### QUESTIONÁRIO DE PESQUISA:

#### 1. IDENTIFICAÇÃO

Nome da mãe: \_\_\_\_\_  
Nome do paciente: \_\_\_\_\_  
Maternidade de nascimento: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_  
Prontuário do paciente HU: \_\_\_\_\_

#### 2. ÓBITO

Sim ( ) Não ( ) Idade da ocorrência \_\_\_\_\_ anos \_\_\_\_\_ meses \_\_\_\_\_ dias \_\_\_\_\_ horas  
Natimorto ( )  
Autópsia: Sim ( ) Não ( )

#### 3. MALFORMAÇÕES ASSOCIADAS

Ausência ( ) Par ( ) Múltiplas ( )

#### 4. SÍNDROME DIAGNÓSTICA

Sim ( ) Não ( ) Qual: \_\_\_\_\_

#### 5. TRATAMENTO CIRÚRGICO

Sim ( ) Não ( ) Número: \_\_\_\_\_  
Queiloplastia ( ) Palatoplastia ( )  
Data(s): (1ª) \_\_\_\_\_ (2ª) \_\_\_\_\_ (3ª ou mais) \_\_\_\_\_  
Idade(s): (1ª) \_\_\_\_\_ (2ª) \_\_\_\_\_ (3ª ou mais) \_\_\_\_\_  
Hospital: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

#### 6. DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR (DNPM)

Desenvolvimento Neuropsicomotor (DNPM)  
Normal ( ) Retardo ( ) Idade do diagnóstico: \_\_\_\_\_

#### 7 Cardiopatia congênita

Sim ( ) Não ( ) Tipo: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE 2

### DADOS GERAIS DE NASCIMENTO E HISTÓRIA FAMILIAR

**Tabela AP2-A.** Dados gerais de nascimento e história familiar de pacientes nascidos com fendas labiopalatinas na MCD\* e HU-UFSC<sup>†</sup> no período de janeiro/2000 a dezembro/2000.

Paciente	Sexo	Peso (g)	Idade gestacional (semanas)	Idade do diagnóstico	Gesta	Idade materna (anos)	Outros casos na família <sup>‡</sup>
1.00	F	2880	38	Natal	02	22	1
2.00	F	680	26	Pré-natal	01	20	2
3.00	F	870	31	Pré-natal	01	17	1
4.00	I	1560	31	Pré-natal	02	27	2
5.00	F	3580	39	Natal	02	23	2
6.00	F	3100	40	Natal	01	23	2
7.00	M	3670	41	Natal	05	21	1
8.00	I	2995	34	Pré-natal	10	38	2
9.00	M	500	22	Natal	02	22	1
10.00	F	845	28	Natal	04	27	1
11.00	F	2630	38	Natal	01	38	1
12.00	F	1515	31	Natal	01	39	2

\* Maternidade Carmela Dutra; <sup>†</sup>Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina. M: masculino; F: feminino; I: indeterminado. <sup>‡</sup>: Sim (1); Não (2).

**Tabela AP2-B.** Dados gerais de nascimento e história familiar de pacientes nascidos com fendas labiopalatinas na MCD\* e HU-UFSC<sup>†</sup> no período de janeiro/2001 a dezembro/2001.

Paciente	Sexo	Peso (g)	Idade gestacional (semanas)	Idade do diagnóstico	Gesta	Idade materna (anos)	Outros casos na família <sup>‡</sup>
1.01	M	2440	36	Pré-natal	02	33	2
2.01	M	2620	38	Natal	03	22	2
3.01	M	3340	40	Natal	01	19	2
4.01	M	3710	40	Natal	02	22	2
5.01	F	3450	SI	Natal	01	19	2
6.01	M	2100	34	Natal	04	33	2
7.01	M	3770	40	Natal	02	33	1
8.01	F	2035	35	Natal	01	17	2
9.01	M	3260	38	Natal	01	24	1
10.01	M	3350	38	Natal	01	19	2

\* Maternidade Carmela Dutra; <sup>†</sup>Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina. M: masculino; F: feminino; I: indeterminado. <sup>‡</sup>: Sim (1); Não (2). SI: sem informação.



**Tabela AP2-C.** Dados gerais de nascimento e história familiar de pacientes nascidos com fendas labiopalatinas na MCD\* e HU-UFSC<sup>†</sup> no período de janeiro/2002 a dezembro/2002.

Paciente	Sexo	Peso (g)	Idade gestacional (semanas)	Idade do diagnóstico	Gesta	Idade materna (anos)	Outros casos na família <sup>‡</sup>
1.02	M	3500	39	Natal	02	20	2
2.02	M	3160	39	Pré-natal	01	22	1
3.02	F	3300	37	Natal	01	34	2
4.02	F	3265	41	Natal	02	16	2
5.02	M	2855	35	Pré-natal	02	25	2
6.02	M	4305	40	Natal	04	33	2
7.02	F	3760	40	Natal	04	23	2
8.02	M	3640	39	Natal	02	29	2
9.02	F	2945	37	Natal	02	21	1
10.02	M	3720	41	Pré-natal	02	25	1
11.02	F	1135	32	Pré-natal	01	26	2

\* Maternidade Carmela Dutra; †Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina. M: masculino; F: feminino; I: indeterminado. ‡: Sim (1); Não (2).

**Tabela AP2-D.** Dados gerais de nascimento e história familiar de pacientes nascidos com fendas labiopalatinas na MCD\* e HU-UFSC<sup>†</sup> no período de janeiro/2003 a dezembro/2003.

Paciente	Sexo	Peso (g)	Idade gestacional (semanas)	Idade do diagnóstico	Gesta	Idade materna (anos)	Outros casos na família <sup>‡</sup>
1.03	F	3230	40	Natal	01	21	2
2.03	F	2110	36	Natal	01	33	2
3.03	M	3470	39	Pré-natal	01	19	1
4.03	F	2670	40	Natal	01	17	1
5.03	M	3570	40	Natal	01	22	1
6.03	M	1940	32	Pré-natal	01	18	2
7.03	M	2860	40	Natal	02	31	2
8.03	M	2705	38	Natal	02	19	2
9.03	F	2890	38	Pré-natal	04	29	2

\* Maternidade Carmela Dutra; †Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina. M: masculino; F: feminino; I: indeterminado. ‡: Sim (1); Não (2).

**Tabela AP2-E.** Dados gerais de nascimento e história familiar de pacientes nascidos com fendas labiopalatinas na MCD\* e HU-UFSC<sup>†</sup> no período de janeiro/2004 a dezembro/2004.

Paciente	Sexo	Peso (g)	Idade gestacional (semanas)	Idade do diagnóstico	Gesta	Idade materna (anos)	Outros casos na família <sup>‡</sup>
1.04	M	3565	39	Natal	01	17	2
2.04	F	3690	40	Pré-natal	02	22	2
3.04	M	2765	38	Natal	01	23	1
4.04	M	2900	39	Natal	01	21	2
5.04	F	2620	37	Natal	03	28	2
6.04	M	3190	39	Natal	01	23	1
7.04	M	1635	34	Natal	03	26	1
8.04	M	2610	32	Pré-natal	01	25	2
9.04	F	650	20	Natal	01	16	2

\* Maternidade Carmela Dutra; †Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina. M: masculino; F: feminino; I: indeterminado. ‡: Sim (1); Não (2).

### APÊNDICE 3

#### DESCRIÇÃO DAS FENDAS ENCONTRADAS NA CASUÍSTICA CONFORME O MANUAL OPERACIONAL DO ECLAMC

**Tabela AP3-A.** Descrição das características das fendas orais, conforme o Manual Operacional do ECLAMC, nos pacientes nascidos na MCD e no HU-UFSC no período de janeiro/2000 a dezembro/2000.

Paciente	Lábio direito	Lábio esquerdo	Medial	Gengiva direita	Gengiva esquerda	Palato duro direito	Palato duro esquerdo	Palato mole direito	Palato mole esquerdo	Palato duro medial	Palato mole medial
1.00	2/3	3/3	0/0	2/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	0/0	0/0
2.00	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/3
3.00	SI	SI	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
4.00	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	SI	SI	SI	SI	SI	SI
5.00	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3
6.00	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3
7.00	3/3	3/3	0/0	3/3	3/3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
8.00	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3	3/3	0/0	0/0	0/0	3/3
9.00	0/0	0/0	3/3	0/0	0/0	SI	SI	SI	SI	SI	SI
10.00	2/3	2/3	0/0	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	0/0	0/0
11.00	0/0	3/3	0/0	0/0	3/3	0/0	3/3	0/0	3/3	0/0	0/0
12.00	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3	3/3

SI: sem informação.

**Tabela AP3-B.** Descrição das características das fendas orais, conforme o Manual Operacional do ECLAMC, nos pacientes nascidos na MCD e no HU-UFSC no período de janeiro/2001 a dezembro/2001.

Paciente	Lábio direito	Lábio esquerdo	Medial	Gengiva direita	Gengiva esquerda	Palato duro direito	Palato duro esquerdo	Palato mole direito	Palato mole esquerdo	Palato duro medial	Palato mole medial
1.01	3/3	3/3	0/0	3/3	3/3	3/3	3/3	0/0	0/0	0/0	3/3
2.01	0/0	3/3	0/0	0/0	3/3	0/0	3/3	0/0	0/0	0/0	3/3
3.01	1/3	3/3	0/0	0/0	3/3	0/0	3/3	0/0	3/3	0/0	0/0
4.01	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/3
5.01	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3
6.01	0/0	2/3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
7.01	0/0	2/3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
8.01	3/3	0/0	0/0	2/3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
9.01	0/0	3/3	0/0	0/0	3/3	0/0	3/3	0/0	3/3	0/0	0/0
10.01	3/3	3/3	0/0	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	0/0	0/0

SI: sem informação.

**Tabela AP3-C.** Descrição das características das fendas orais, conforme o Manual Operacional do ECLAMC, nos pacientes nascidos na MCD e no HU-UFSC no período de janeiro/2002 a dezembro/2002.

Paciente	Lábio direito	Lábio esquerdo	Medial	Gengiva direita	Gengiva esquerda	Palato duro direito	Palato duro esquerdo	Palato mole direito	Palato mole esquerdo	Palato duro medial	Palato mole medial
1.02	0/0	2/3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
2.02	0/0	3/3	0/0	0/0	3/3	0/0	3/3	0/0	0/0	0/0	3/3
3.02	0/0	3/3	0/0	0/0	3/3	0/0	3/3	0/0	0/0	0/0	3/3
4.02	1/3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
5.02	0/0	3/3	0/0	0/0	3/3	0/0	3/3	0/0	0/0	0/0	3/3
6.02	3/3	3/3	0/0	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	0/0	0/0
7.02	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3
8.02	3/3	3/3	0/0	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	0/0	0/0
9.02	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/3
10.02	0/0	3/3	0/0	0/0	3/3	0/0	3/3	0/0	0/0	0/0	3/3
11.02	3/3	0/0	0/0	3/3	0/0	3/3	0/0	3/3	3/3	0/0	0/0

SI: sem informação.

**Tabela AP3-D.** Descrição das características das fendas orais, conforme o Manual Operacional do ECLAMC, nos pacientes nascidos na MCD e no HU-UFSC no período de janeiro/2003 a dezembro/2003.

Paciente	Lábio direito	Lábio esquerdo	Medial	Gengiva direita	Gengiva esquerda	Palato duro direito	Palato duro esquerdo	Palato mole direito	Palato mole esquerdo	Palato duro medial	Palato mole medial
1.03	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/3
2.03	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3	3/3
3.03	3/3	3/3	0/0	3/3	3/3	3/3	3/3	0/0	0/0	0/0	3/3
4.03	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3
5.03	0/0	1/3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
6.03	0/0	0/0	3/3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3	3/3
7.03	2/3	0/0	0/0	2/3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3	3/3
8.03	0/0	3/3	0/0	0/0	3/3	0/0	3/3	3/3	3/3	0/0	0/0
9.03	SI	SI	SI	SI	SI	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3	3/3

SI: sem informação.

**Tabela AP3-E.** Descrição das características das fendas orais, conforme o Manual Operacional do ECLAMC, nos pacientes nascidos na MCD e no HU-UFSC no período de janeiro/2004 a dezembro/2004.

Paciente	Lábio direito	Lábio esquerdo	Medial	Gengiva direita	Gengiva esquerda	Palato duro direito	Palato duro esquerdo	Palato mole direito	Palato mole esquerdo	Palato duro medial	Palato mole medial
1.04	0/0	1/3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
2.04	2/3	0/0	0/0	3/3	0/0	3/3	0/0	3/3	3/3	0/0	0/0
3.04	3/3	3/3	0/0	3/3	3/3	3/3	3/3	0/0	0/0	0/0	3/3
4.04	0/0	3/3	0/0	0/0	3/3	0/0	3/3	0/0	0/0	0/0	3/3
5.04	2/3	1/3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
6.04	3/3	3/3	0/0	0/0	1/3	3/3	3/3	0/0	0/0	0/0	3/3
7.04	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/3
8.04	3/3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3	3/3
9.04	0/0	2/3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3	3/3

SI: sem informação.

## APÊNDICE 4

### EVOLUÇÃO DOS PACIENTES COM FENDAS ORAIS

**Tabela AP4-A.** Evolução de pacientes nascidos com fendas labiopalatinas na MCD\* e HU-UFSC<sup>†</sup> no período de janeiro/2000 a dezembro/2000.

Paciente	Óbito (idade)	Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor (RDNPM) <sup>‡</sup>	Idade do diagnóstico do RDNPM	Tratamento cirúrgico <sup>‡</sup>	Queiloplastia (idade)	Palatoplastia (idade)
1.00						
2.00	Natimorto	-	-	-	-	-
3.00	4h	-	-	-	-	-
4.00	50min	-	-	-	-	-
5.00	-	2	-	1	-	2a 8m e 7d
6.00	-	2	-	1	-	1a 9m e 22d
7.00	-	2	-	1	3m e 18d 5m e 19d	-
8.00	1h	-	-	-	-	-
9.00	24h	-	-	-	-	-
10.00	4d	-	-	-	-	-
11.00	-	2	-	1	3m e 12d	1a 2m e 25d
12.00	15h	-	-	-	-	-

\* Maternidade Carmela Dutra; †Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina.

‡: Sim (1); Não (2). A: anos; m: meses; d: dias; h: horas e min: minutos.

**Tabela AP4-B.** Evolução de pacientes nascidos com fendas labiopalatinas na MCD\* e HU-UFSC<sup>†</sup> no período de janeiro/2001 a dezembro/2001.

Paciente	Óbito (idade)	Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor (RDNPM) <sup>‡</sup>	Idade do diagnóstico do RDNPM	Tratamento cirúrgico <sup>‡</sup>	Queiloplastia (idade)	Palatoplastia (idade)
1.01	2h30min	-	-	-	-	-
2.01	-	2	-	1	5m e 4d	-
3.01	-	2	-	1	2m e 17d 3m e 29d	-
4.01					-	
5.01	-	2	-	1	-	2a 9m e 28d
6.01	-	2	-	1	1m e 26d	-
7.01	-	2	-	1	3m e 16d	-
8.01	48h	-	-	-	-	-
9.01	-	2	-	1	4m e 25d	-
10.01	-	2	-	1	6m e 25d 8m e 27d	2a 2m e 18d

\* Maternidade Carmela Dutra; †Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina.

‡: Sim (1); Não (2). A: anos; m: meses; d: dias; h: horas e min: minutos.

**Tabela AP4-C.** Evolução de pacientes nascidos com fendas labiopalatinas na MCD\* e HU-UFSC† no período de janeiro/2002 a dezembro/2002.

Paciente	Óbito (idade)	Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor (RDNPM)‡	Idade do diagnóstico do RDNPM	Tratamento cirúrgico‡	Queiloplastia (idade)	Palatoplastia (idade)
1.02	-	2	-	1	7m e 27d	-
2.02						
3.02						
4.02	-	1	5m e 19d	1	7m e 11d	-
5.02	5 min	-	-	-	-	-
6.02	-	2	-	1	5m e 26d	
7.02	-	2	-	2	-	
8.02	-	2	-	1	8m e 25d	
9.02					-	
10.02	-	2	-	1	5m e 16d	2a 5m e 11d
11.02	-	1	1 sem	1	3m e 19d	

\* Maternidade Carmela Dutra; †Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina.

‡: Sim (1); Não (2). A: anos; m: meses; sem: semana; d: dias; h: horas e min: minutos.

**Tabela AP4-D.** Evolução de pacientes nascidos com fendas labiopalatinas na MCD\* e HU-UFSC† no período de janeiro/2003 a dezembro/2003.

Paciente	Óbito (idade)	Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor (RDNPM)‡	Idade do diagnóstico do RDNPM	Tratamento cirúrgico‡	Queiloplastia (idade)	Palatoplastia (idade)
1.03	-	2	-	2	-	
2.03	-	2	-	2	-	
3.03	-	2	-	1	1m e 12d 5m e 02d	11m e 25d
4.03	-	2	-	2	-	
5.03	-	2	-	1	1m e 21d	-
6.03	24h	-	-	-	-	-
7.03	-	2	-	1	2m e 14d	
8.03	-	2	-	1	1m e 23d	1a 7m e 5d
9.03	2h	-	-	-	-	-

\* Maternidade Carmela Dutra; †Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina.

‡: Sim (1); Não (2). A: anos; m: meses; d: dias; h: horas e min: minutos.

**Tabela AP4-E.** Evolução de pacientes nascidos com fendas labiopalatinas na MCD\* e HU-UFSC† no período de janeiro/2004 a dezembro/2004.

Paciente	Óbito (idade)	Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor (RDNPM)‡	Idade do diagnóstico do RDNPM	Tratamento cirúrgico‡	Queiloplastia (idade)	Palatoplastia (idade)
1.04	-	2	-	1	4m e 27d	-
2.04	-	2	-	1	1m e 6d	
3.04	-	2	-	1	2m e 8d 4m e 26d	1a 4m e 2d
4.04	-	2	-	1	3m e 7d	
5.04	-	2	-	1	4m	-
6.04	-	2	-	1	3m e 29d	
7.04	-	2	-	2	-	
8.04	Natimorto	-	-	-	-	-
9.04	Natimorto	-	-	-	-	-

\* Maternidade Carmela Dutra; †Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina.

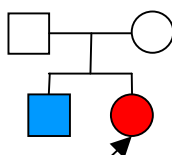
‡: Sim (1); Não (2). A: anos; m: meses; d: dias; h: horas e min: minutos.

## APÊNDICE 5 CASUÍSTICA

Casos verificados na Maternidade Carmela Dutra e na Maternidade do Hospital Universitário-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004:

### Caso 1.00:

- ✓ Fenda labial e palatina bilateral;
- ✓ História familiar de fenda oral:



- ✗ Ausência de outras malformações associadas.

### Caso 2.00:

- ✓ Fenda palatina mediana;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✓ Malformações associadas: USN pré-natal: pescoço em hiperextensão severa, espinha bífida estendendo-se da região lombar à torácica, talipes equinovarus bilateral e microcefalia. Achados compatíveis com Iniencefalia. Exame: ausência de pescoço e ombros, mielomeningocele cervical, saco meníngeo roto medindo 4cm, pé torto congênito à E, (+/- 45°) equinovarus, não redutível passivamente.

### Caso 3.00:

- ✓ Fenda labial bilateral assimétrica;
- ✓ História familiar de fenda labial (sem heredograma);
- ✓ Malformações associadas: Hipertelorismo ocular. Mão D: sindactilia cutânea total de 4° e 5° dedos, com amputação da porção distal. Mão E: sindactilia de 3°, 4° e 5° dedos com constrição distal com parte mole única, marca de constrição medial em 2° quirodáctilo E. Pé D: sindactilia total entre 2° e 3° dedos e amputação distal e sindactilia cutânea 2/3 entre 4° e 5° dedos. Pé E torto equinovarus, com constrição em 1/3 médio da perna correspondendo à altura do hálux. USG pós-natal: hidrocefalia.

### Caso 4.00:

- ✓ Fenda palatina;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✓ Malformações associadas: Feto polimalformado com hidrocefalia; genitália ambígua: aspecto geral indefinido, pele genital: pigmentação normal, textura normal, pelos ausentes, falo medindo +/- 1cm (pequeno apêndice), meato urinário não visualizado, orifício vaginal e anal ausentes, ausência de escroto, gônadas não palpáveis; amputação de membro inferior D, membro inferior E malformado com pé torto equinovarus, (+/- 45°), não redutível ativa ou passivamente, artéria umbilical única.

### Caso 5.00:

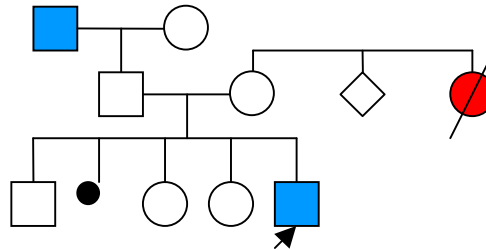
- ✓ Fenda palatina posterior;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 6.00:**

- ✓ Fenda palatina mediana;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 7.00:**

- ✓ Fenda labial bilateral;
- ✓ História familiar de fenda labial:



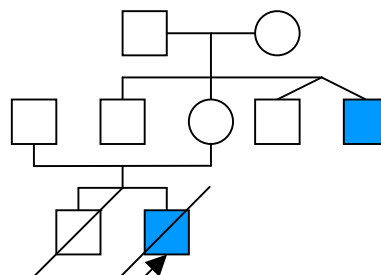
- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 8.00:**

- ✓ Fenda palatina;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✓ Malformações associadas: USG pré-natal: polidramnio, hidropsia + higroma cístico cervical, derrame pleural, hidronefrose bilateral, pé torto à E. Edema de partes moles; implantação baixa de orelhas; macrostomia; micrognatia; genitália ambígua (aspecto masculino, pênis com +/- 0,5cm, meato urinário não visualizado, orifício vaginal ausente, bolsa escrotal hipoplásica, testículos não palpáveis bilateralmente); pé torto congênito à E; malformações dedos mãos e pés (ausência falange média 5º dedo ambas as mãos, prega única palmar, polegar hipoplásico com unhas hipoplásicas).

**Caso 9.00:**

- ✓ Fenda labial medial cicatrizada congênita e fenda palatina;
- ✓ História familiar de fenda labial e palatina:

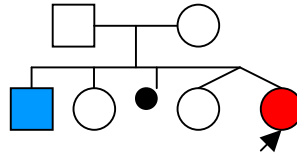


- ✓ Malformações associadas: PC: 20cm; face triangular; hipertelorismo; orelhas de baixa implantação, orelha E com hipoplasia do ramo superior da hélice e rotação posterior, orelha D com rotação posterior; hipoplasia malar; higroma cístico; hipoplasia polegar bilateral com implantação proximal na mão D, mãos em garra, sindactilia; criptorquidia; ânus imperfurado; genuvalgo, pé torto congênito; artéria umbilical única.
- ✓ Diagnóstico sindrômico: 47 XY, + mar (cromossomo marcador que não foi possível identificar a sua origem).



**Caso 10.00:**

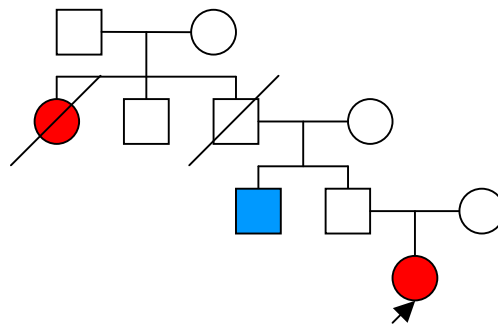
- ✓ Fenda labial e palatina bilateral;
- ✓ História familiar de fenda palatina:



- ✗ Ausência de outras malformações associadas.

**Caso 11.00:**

- ✓ Fenda labial e palatina à esquerda;
- ✓ História familiar de fenda palatina:



- ✗ Ausência de outras malformações associadas.
- ✓ Diagnóstico sindrômico: Síndrome de Van der Woude.

**Caso 12.00:**

- ✓ Fenda palatina mediana;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✓ Malformações associadas: Artéria umbilical única.

**Caso 1.01:**

- ✓ Fenda labial e palatina bilateral;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✓ Malformações associadas: Implantação baixa de orelhas, proeminência frontal, hipotelorismo ocular, fenda palpebral oblíqua, polidactilia falange proximal do 5º dedo (base sésil, presença de unha), criptorquidia bilateral, uretra normal, bolsa escrotal hipotrófica, micropênis, área de alopecia em região parieto-occipital alta, pele avermelhada com áreas mais escuras arredondadas, malformação de Dandy-Walker (diag. pré-natal), trigonocefalia, cardiopatia congênita (hipoplasia de ventrículo esquerdo associada a CIV de 3,8mm e aorta não visualizada), rins em ferradura, artéria umbilical única, pés em “mata-borrão”, Cariótipo pela cordocentese: Trissomia do cromossomo 13 (47 XY, +13).
- ✓ Diagnóstico sindrômico: Síndrome de Patau.

**Caso 2.01:**

- ✓ Fenda labial à esquerda e fenda palatina mediana;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✓ Malformações associadas: Hipertelorismo ocular e mamário.

**Caso 3.01:**

- ✓ Fenda labial bilateral e fenda palatina à esquerda;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 4.01:**

- ✓ Fenda de palato posterior;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 5.01:**

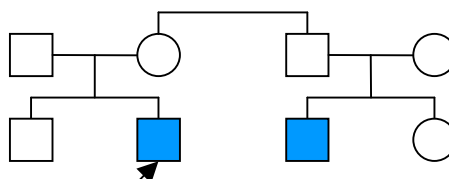
- ✓ Fenda de palato posterior;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 6.01:**

- ✓ Fenda labial à esquerda;
- ✗ Ausência de outros casos na família;
- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 7.01:**

- ✓ Fenda labial à esquerda;
- ✓ História familiar de fenda labial e palatina:



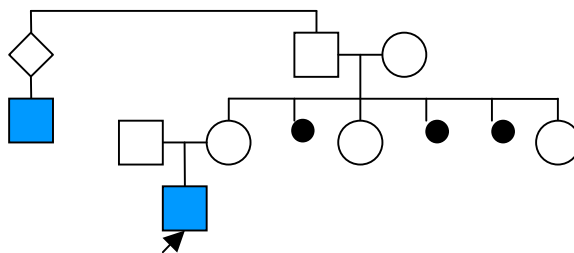
- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 8.01:**

- ✓ Fenda labial à direita;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✓ Malformações associadas: Hipertelorismo ocular, sutura metópica proeminente, hipoplasia do ramo superior da órbita, 2º quirodáctilo cavalgado sobre o 3º quirodáctilo bilateralmente, falus hipertrofiado com escurecimento das pregas labiais, rigidez coxo-femoral, excesso de pele no pescoço sugerindo pescoço alado, hálux mais curto que o 2º pododáctilo bilateralmente, hipoplasia ungueal generalizada, abertura ocular oblíqua, artéria umbilical única, cardiopatia congênita (sopro sistólico 2+/6+, CIV muscular grande, disfunção das válvulas mitral, aórtica e tricúspide, PCA com grande dimensão), hipertrofia pulmonar grave, atresia de esôfago com fístula tráqueo-esofágica e fístula distal. Cariótipo: Trissomia do cromossomo 18 (47 XX, +18).
- ✓ Diagnóstico sindrômico: Síndrome de Edwards.

**Caso 9.01:**

- ✓ Fenda labial e palatina à esquerda;
- ✓ História familiar de fenda labial e palatina:



- ✓ Malformações associadas: Clinodactilia bilateral, dolicocefalia.

#### Caso 10.01:

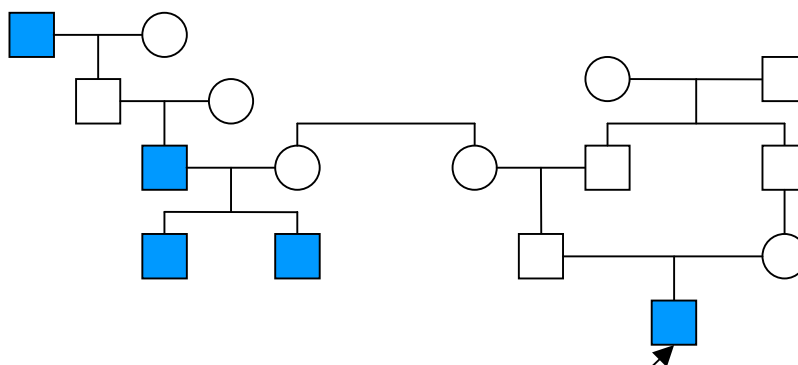
- ✓ Fenda labial e palatina bilateral;
- ✗ Ausência de outros casos na família;
- ✓ Malformações associadas: Valva aórtica bicúspide.

#### Caso 1.02:

- ✓ Fenda labial à esquerda;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✗ Ausência de malformações associadas.

#### Caso 2.02:

- ✓ Fenda labial à esquerda e fenda palatina;
- ✓ História familiar de fenda oral:



\*Consanguinidade parental

- ✗ Ausência de malformações associadas.

#### Caso 3.02:

- ✓ Fenda labial à esquerda e fenda palatina;
- ✗ Ausência de outros casos na família;
- ✗ Ausência de malformações associadas.

#### Caso 4.02:

- ✓ Fenda labial à direita;
- ✗ Ausência de outros casos na família;
- ✗ Ausência de malformações associadas.
- ✓ Diagnóstico sindrômico: Suspeita de seqüência de holoprosencefalia.

#### Caso 5.02:

- ✓ Fenda labial à esquerda e fenda palatina;
- ✗ Ausência de outros casos na família;
- ✓ Malformações associadas: Implantação baixa de orelhas, abdome volumoso, parede abdominal delgada e flácida, micropênis (comp.<0,5cm), criptorquidia bilateral, bolsa escrotal lisa e

hipotrófica, uretra pequena e centrada (normal), pé torto congênito bilateral (+/- 45°), equinovarus, não redutível passivamente ou ativamente.

**Caso 6.02:**

- ✓ Fenda labial e palatina bilateral;
- ✗ Ausência de outros casos na família;
- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 7.02:**

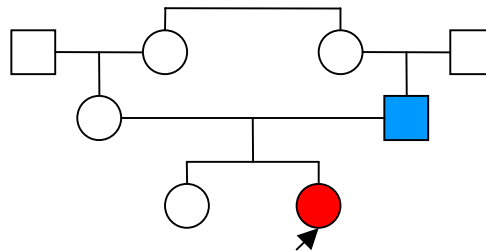
- ✓ Fenda de palato posterior;
- ✗ Ausência de outros casos na família;
- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 8.02:**

- ✓ Fenda labial e palatina posterior;
- ✗ Ausência de outros casos na família;
- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 9.02:**

- ✓ Fenda de palato posterior;
- ✓ História familiar de fenda palatina:

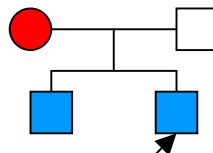


**\*Consangüinidade parental**

- ✓ Malformações associadas: Fenda palpebral pequena e oblíqua com epicanto, orelhas com implantação baixa, micrognatia, retrognatia, imperfuração anal, dedos dos pés cavalgados e alongados.
- ✓ Diagnóstico sindrômico: Sequência de Pierre-Robin

**Caso 10.02:**

- ✓ Fenda labial à esquerda e fenda palatina;
- ✓ História familiar de fenda labial e palatina bilateral:



**\*Consangüinidade parental**

- ✗ Ausência de malformações associadas.
- ✓ Diagnóstico sindrômico: Síndrome de Van der Woude.

**Caso 11.02:**

- ✓ Fenda labial e palatina total à direita com fenda palato posterior à esquerda;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✓ Malformações associadas: US obstétrico: RCIU simétrico, oligoamnio severo, hipoplasia pulmonar, atrofia renal esquerda. EF: braquicefalia, fenda palpebral pequena com hipertelorismo ocular, clinodactilia bilateral de 5º dedos mãos com hipoplasia bilateral de

falange média, prega palmar única à esquerda, 2º e 5º dedos “sobrepostos” e pés em “mata-borrão”, talovalgo bilateral e hálux pequenos. Exame cardiológico: CIA (tipo forame oval) e CIV sem repercussão. Citogenética: 46 XX, 15q-.

- ✓ Diagnóstico sindrômico: 46 XX, 15q-.

**Caso 1.03:**

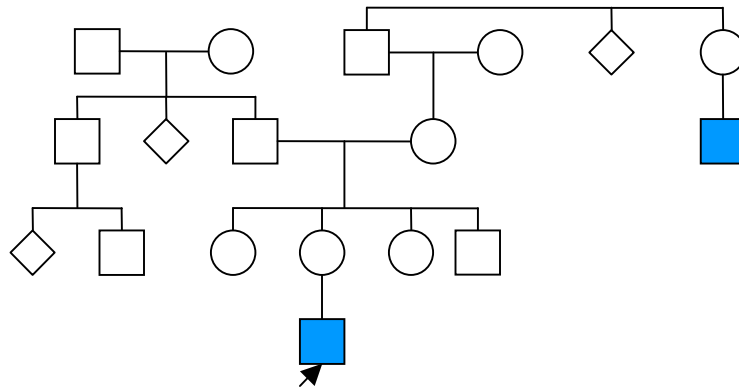
- ✓ Fenda de palato posterior;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✓ Malformações associadas: Luxação articulação quadril bilateral.
- ✓ Diagnóstico sindrômico: Síndrome de Larsen.

**Caso 2.03:**

- ✓ Fenda palatina;
- ✗ Ausência de história familiar
- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 3.03:**

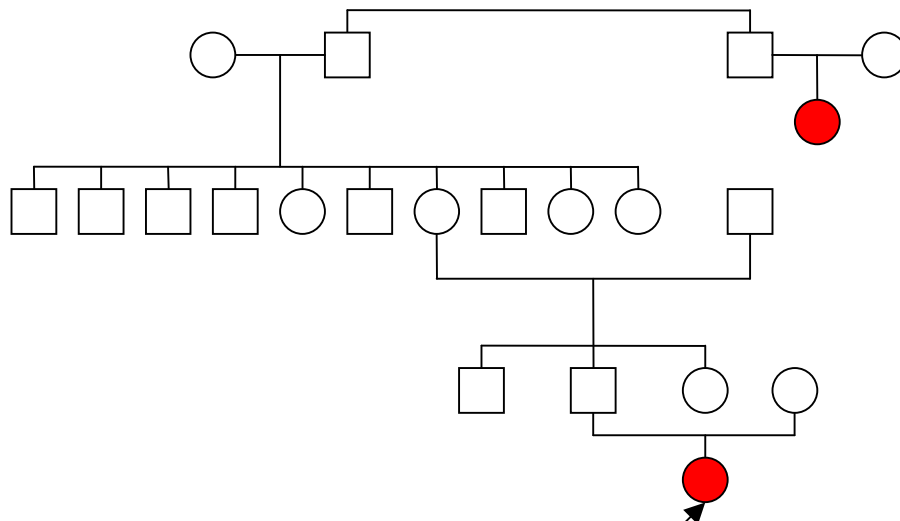
- ✓ Fenda labial e palatina bilateral;
- ✓ História familiar de fenda labial e palatina:



- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 4.03:**

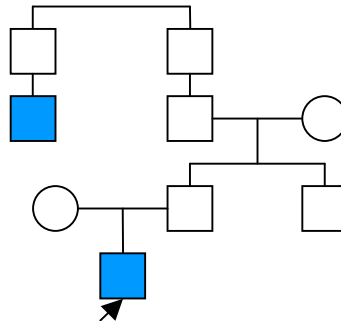
- ✓ Fenda de palato posterior;
- ✓ História familiar de fenda labial e palatina:



- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 5.03:**

- ✓ Fenda labial à esquerda;
- ✓ História familiar de fenda labial:



- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 6.03:**

- ✓ Fenda labial medial e fenda palatina medial;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✓ Malformações associadas: Hidranencefalia severa, restante do cérebro aderido a parte anterior do crânio; assimetria craniana; anoftalmia à E com cílios evertidos; hipoplasia de narina à E; globo ocular D com opacificação córnea; fenda palpebral D oblíqua.

**Caso 7.03:**

- ✓ Fenda labial à direita e fenda palatina;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 8.03:**

- ✓ Fenda labial e palatina completa à esquerda e fenda de palato posterior à direita;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 9.03:**

- ✓ Fenda labial e palatina medial
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✓ Malformações associadas: Encefalocele rota, ausência de calota craniana, ausência de globos oculares, ausência de ponte nasal e polidactilia pé D. Sequência da hidroprosencefalia (encefalocele + FL/P). Citogenética: polimorfismo 16qh+ (variação da normalidade).
- ✓ Diagnóstico sindrômico: Hidroprosencefalia.

**Caso 1.04:**

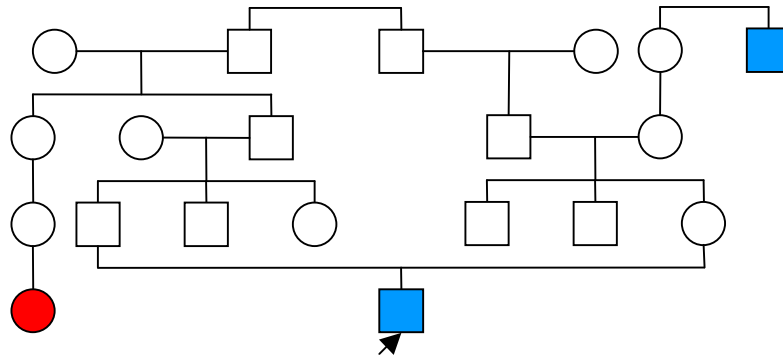
- ✓ Fenda labial à esquerda;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 2.04:**

- ✓ Fenda labial e palatina completa à direita e fenda de palato posterior à esquerda;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 3.04:**

- ✓ Fenda labial e palatina incompleta bilateral e fenda de palato posterior;
- ✓ História familiar de fenda palatina:



\*Consangüinidade parental

- ✓ Malformações associadas: CIA tipo ostium secundum.

**Caso 4.04:**

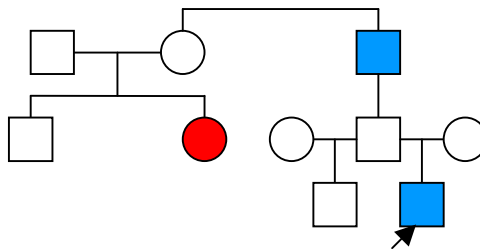
- ✓ Fenda labial e palatina incompleta à esquerda e fenda de palato posterior;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✓ Malformações associadas: 1 nevo em região lateral do olho D de +/- 30x15mm de diâmetro, coloração castanho claro, liso, sem pêlos.

**Caso 5.04:**

- ✓ Fenda labial à esquerda e fenda labial curada à direita;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✗ Ausência de malformações associadas.

**Caso 6.04:**

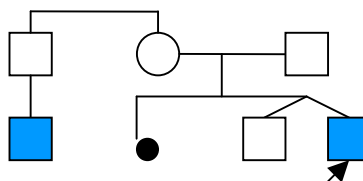
- ✓ Fenda labial e palatina incompleta bilateral e fenda de palato posterior;
- ✓ História familiar de fenda labial e palatina:



- ✓ Malformações associadas: CIA tipo ostium secundum.

**Caso 7.04:**

- ✓ Fenda de palato posterior;
- ✓ História familiar de fenda palatina:



- ✓ Malformações associadas: Micrognatia.


**Caso 8.04:**


- ✓ Fenda labial à direita e fenda palatina;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✓ Malformações associadas: Linfedema generalizado; orelhas de baixa implantação na linha da mandíbula; cisto 1x1cm em região temporal, bilateralmente; polissindactilia pós-axial mão e pés; defeito de fechamento de parede abdominal, incluindo cordão umbilical, com órgãos (fígado e intestinos) cobertos por fáscia contínua; hipoplasia genital; ânus pérvio; hipoplasia pulmonar (cerca de 1,50 cada) confinados na parte superior do tórax; malformação cardíaca não especificada com 2x2cm; rins multicísticos (D: 8,0x5,5x3,5cm e E: 8,5x6,5x4,0cm); fígado (9,5x8,0x2,0cm) com múltiplos cistos de 2,0cm cada; bexiga e ureteres não visualizados, cordões fibrosos foram retirados para biópsia; supra-renal ausente; baço ausente; coto umbilical 7,0x1,5cm, trivascular; cordão umbilical (34cm) contendo múltiplos cistos gelatinosos; placenta madura com cotilédones semifusionados, microcalcificados.

**Caso 9.04:**

- ✓ Fenda labial à esquerda e fenda palatina;
- ✗ Ausência de história familiar;
- ✓ Malformações associadas: Ausência parcial do cérebro, calota craniana com excesso de pele do tecido do couro cabeludo, que apresenta um orifício com saída de tecido nervoso (+/- 1,5cm) que corresponde à área da calota craniana na região sagital aberta; na região posterior do crânio, superior à coluna vertebral, havia depressão coberta com pele, que correspondia à área occipital fusionada; coluna cervical sem alterações; olhos proeminentes com fenda palpebral aberta; hipertelorismo com nariz amplo; mão E (polidactilia pós-axial: 7 dedos), mão D (polidactilia pós-axial: 6 dedos), pés (polidactilia pré-axial com sindactilia proximal e polidactilia pós-axial com sindactilia completa 4º e 5º pododáctilos à D); rins multicísticos bilateralmente; coração com região ventricular externa bipartida; pulmão E com três lobos e pulmão D com 2 lobos; áreas cardíacas e pulmonares normais; fígado normal não se visualiza cistos; baço normal com baço acessório; pâncreas normal; cordão com três vasos e coágulos aderidos.
- ✓ Diagnóstico sindrômico: Síndrome de Meckel-Gruber.

**Legenda:**

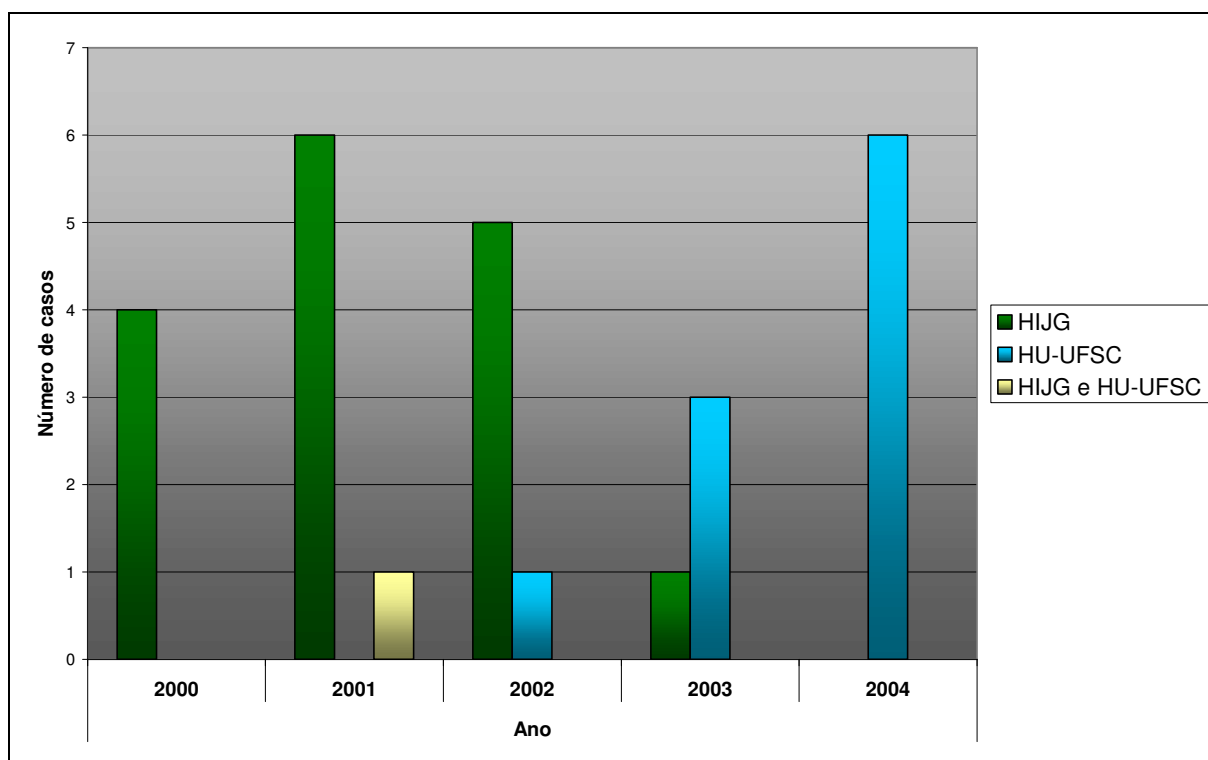
Sexo feminino com fenda: 

Sexo masculino com fenda: 

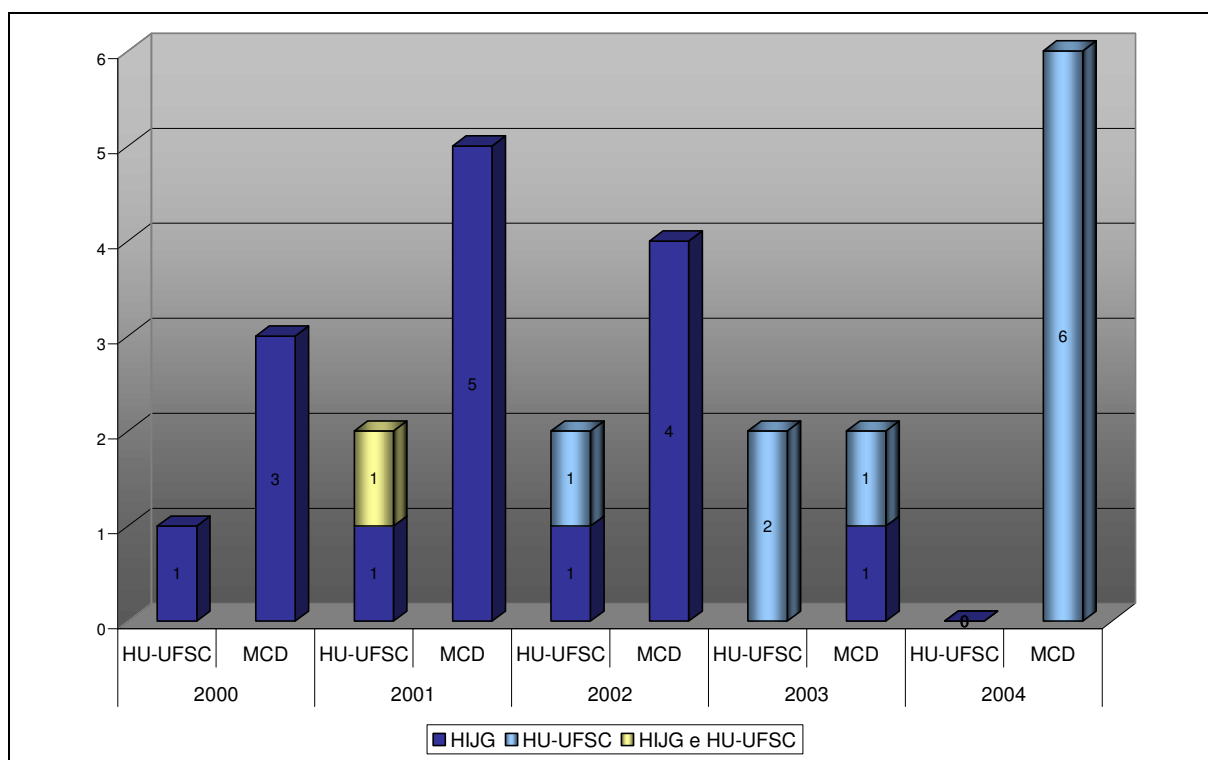


## APÊNDICE 6

### LOCAL DE TRATAMENTO



**Figura AP6-A.** Distribuição dos casos nascidos na MCD e HU-UFSC que fizeram cirurgia conforme o ano de nascimento e o local de tratamento.



**Figura AP6-B.** Distribuição dos casos conforme maternidade de nascimento e local de encaminhamento para tratamento cirúrgico.